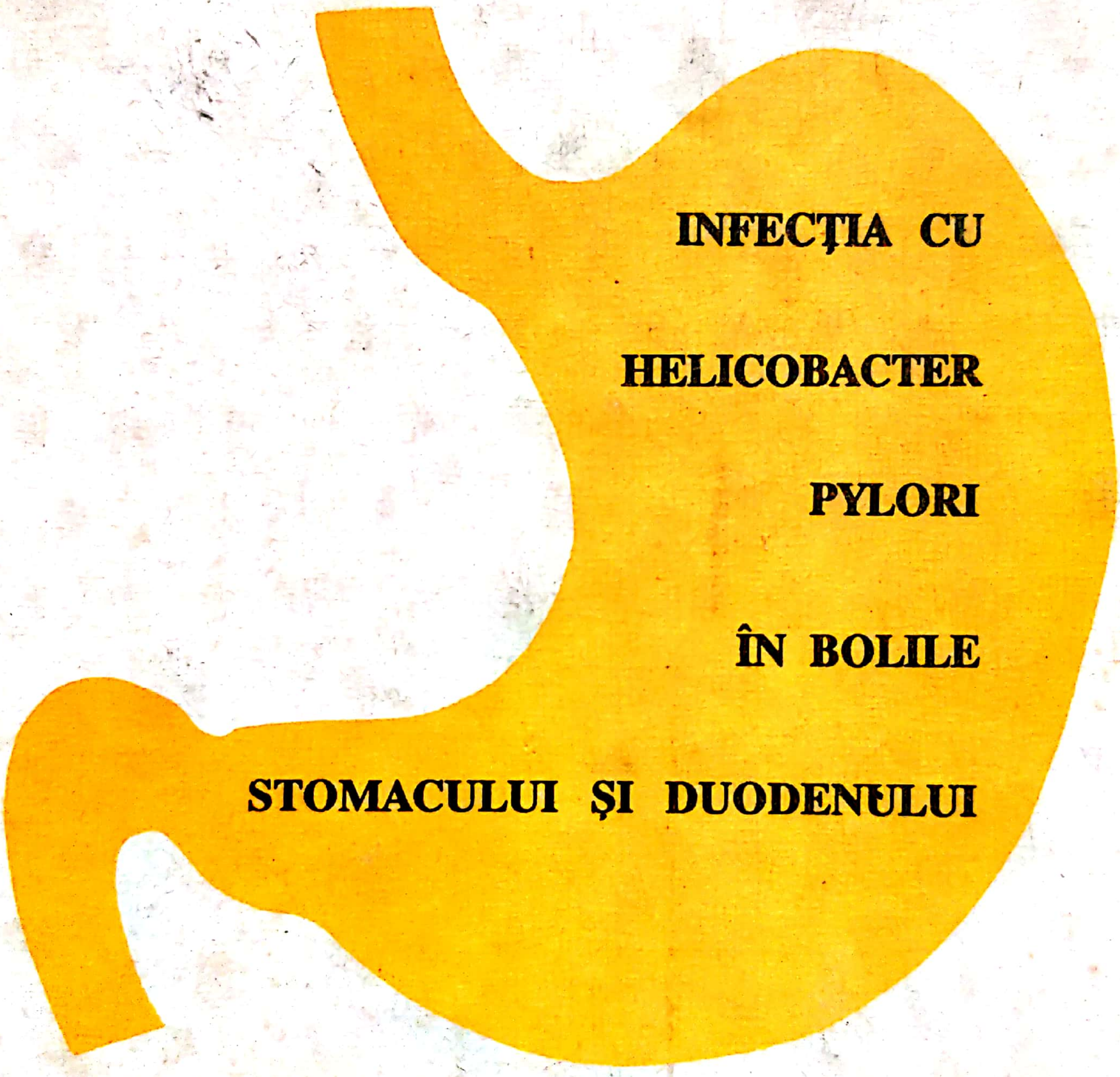
VASILE ANDREICA MARIANA ANDREICA



INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN BOLILE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

HIPPOCRATE

Scanned with OKEN Scanner

SPONSOR: BROCADES PHARMA & YAMANOUCHI GROUP
REPREZENTANŢA PENTRU ROMÂNIA
STR. M. EMINESCU NR. 124, Scara B_2, Et. III, Ap. 10
SECTOR 2, 72.112 BUCUREŞTI
TELEFON: 01/2 11 56 87; FAX:01/2 11 76 29
CONSILIER MEDICAL: DR. GABRIELA MORUŞANU

© HIPPOCRATE SRL, CALEA DUMBRĂVII 78, 2400 SIBIU
CONSILIER EDITORIAL: DR. ANDREI MITĂCHESCU
REDACTOR DE CARTE: DR. CRISTIAN MUNTEANU

Scanned with OKEN Scanner

INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN BOLILE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

HIPPOCRATE
SIBIU, 1994

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Gastroenterologia modernă n-a cunoscut nici o altă descoperire de răsunet ca stabilirea relaţiei cauzale dintre infecţia cu o bacterie spiralată microaerofilă – numită astăzi Helicobater pylori – şi patologia gastrică şi duodenală. Noutatea semnificativă nu constă în prezenţa bacteriei pe mucoasa stomacului, constatare veche şi banală, ci în demonstrarea unei implicări în geneza bolilor gastroduodenale. Corelaţia stabilită de Warren şi Marshall în 1982—83 a declanşat o avalanşă nemaiîntâlnită de investigaţii clinice şi experimentale, care au furnizat informaţii tot mai convingătoare, pe măsură ce tehnicile de identificare a infecţiei au devenit mai exacte. Scepticismul care s-a menţinut un timp, a virat brusc, mai ales după ultimul congres mondial de gastroenterologie/Sydney, 1990/ spre un entuziasm, care a devenit excesiv pentru o parte din cercetători. Au apărut şi aici veritabili „apostoli“, pentru care... dacă Helicobater *nu e, nimic nu e! Poziţie partizanală, care reclama la rândul ei frână.*

La explozia de articole de revistă s-au adăugat, firesc, publicaţii noi circumscrise exclusiv acestui subiect. Secţiunilor copioase din numeroase congrese de gastroenterologie le-au urmat simpozioane, dezbateri şi congrese cu delimitare exclusivă. Monografii extinse s-au succedat rapid, avide de difuzarea achiziţiilor care nu contenesc. Fenomenul nu putea întârzia nici în ţara noastră.

Doctorul Vasile Andreica are meritul de a fi introdus printre primii la noi, tehnici adecvate de diagnostic, beneficiind de o pasionată colaborare de laborator a unor distinşi bacteriologi. A depăşit însă repede etapa de inventariere şi a organizat un program sistematic de investigaţii care i-au prilejuit numeroase noi precizări, totdeauna într-un lăudabil spirit interdisciplinar. Vasta experienţă acumulată astfel prin cercetările proprii şi asimilarea practic exhaustivă a literaturii, îl fac cel mai autorizat specialist din zona noastră privind subiectul monografiei de faţă. Clinica Medicală III din Cluj, unde s-a format şi căreia îi aparţine, se bucură de această reuşită editorială de înaltă ţinută şi de mare actualitate.

Editura HIPPOCRATE poate fi elogiată pentru opţiunea sa.

Prof. dr. doc. D. Dumitraşcu
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefaţă 5

I. ISTORIC 15

II. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI 18

1. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA PERSOANE SĂNĂTOASE 18
2. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI OPERAT 18
3. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA BOLNAVII CU GASTRITĂ CRONICĂ 19
4. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA BOLNAVII CU CANCER GASTRIC 19
5. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA BOLNAVII CU ULCER GASTRIC 19
6. SEMNIFICAŢIA CLINICĂ A POPULĂRII BACTERIENE A STOMACULUI 20

III. ÎNCADRAREA TAXONOMICĂ A BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI 21

1. RELAŢIA DINTRE HELICOBACTER PYLORI ŞI DIFERITE SPECII DE CAMPYLOBACTER 22
2. RELAŢIA DINTRE HELICOBACTER PYLORI ŞI GENUL WOLINELLA 23
3. ASEMĂNAREA HELICOBACTER PYLORY CU ALTE SPECII DE BACTERII SPIRALATE 23

IV. CONDIŢIILE DE DEZVOLTARE ŞI CULTIVARE ALE BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI 24

1. DEZVOLTAREA ÎN CONDIŢII NATURALE 24
2. DEZVOLTAREA ŞI CULTIVAREA HELICOBACTER PYLORY ÎN CONDIŢII DE LABORATOR 25

V. PARTICULARITĂŢILE ENZIMATICE ALE BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI . . 27

1. UREAZA 27
2. FOSFATAZA ALCALINĂ 29
3. CATALAZA 29
4. OXIDAZE 29
5. ALCOOLDEHIDROGENAZA 29
6. FOSFOLIPAZA A_2 29
7. GAMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDAZA 30
8. PROTEAZE 30

VI. RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI LA INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 31

1. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC SISTEMIC 31
2. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC CELULAR 32
3. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC LOCAL 33

VII. EPIDEMIOLOGIA INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI 35

1. INFECŢIA INTRAFAMILIALĂ 36

Scanned with OKEN Scanner

2. INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN POPULAȚIA GENERALĂ 37
3. INCIDENȚA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI ÎN BOLI EXTRADIGESTIVE 39
3.1. Infecția cu Helicobacter pylori în unele boli hematologice 40
3.2. Infecția cu Helicobacter pylori în bolile hepatice difuze 40
3.3. Infecția cu Helicobacter pylori în sindroamele imunodeficitare 40
3.4 Infecția cu Helicobacter pylori la bolnavii cu insuficiență renală cronică 40
3.5 Infecția cu Helicobacter pylori la bolnavii tratați cu antiinflamatoare 40
VIII. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI 41
1. TEHNICI DIRECTE DE DIAGNOSTIC ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI 42
1.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori pe secțiuni histologice 42
1.2 Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin cultivarea pe medii speciale de cultură 45
2. TEHNICI INDIRECTE DE DIAGNOSTIC ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI 46
2.1. Testul respirator 46
2.1.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin determinarea ^{14}C din aerul expirat 47
2.1.2. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin determinarea ^{13}C din aerul expirat 48
2.2. Examenul serologic 49
2.2.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin tehnica ELISA 49
2.2.2. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin reacția de fixare a complementului 51
2.2.3. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin hemaglutinarea pasivă . . . 52
2.2.4. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin testul aglutinării pe latex . 52
2.3. Testul ureazei 52
2.4. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin determinarea activității metabolice 55
2.5. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin reacția polimerazei din scaun . . . 56
3. COMPARAREA ȘI ALEGEREA TESTELOR PENTRU DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI 56
IX. HELICOBACTER PYLORI: MECANISME PATOGENETICE POSIBILE 59
1. INTERACȚIUNEA BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI CU FACTORII DE AGRESIUNE CLORHIDROPEPTICĂ 60
1.1. Secreția de acid clorhidric și Helicobacter pylori 60
1.1.1. Mecanismele prin care Helicobacter pylori realizează hipoclorhidria 61
1.2. Gastrina în infecția cu Helicobacter pylori 63
1.3. Pepsinogenul în infecția cu Helicobacter pylori 64
2. IMPACTUL HELICOBACTER PYLORI CU MIJLOACELE DE APĂRARE ALE STOMACULUI 67
2.1. Aderarea Helicobacter pylory la celulele epiteliului gastric 67
2.2. Acțiunea Helicobacter pylori asupra mucusului gastric 68
2.3. Acțiunea Helicobacter pylori asupra surfactantului 71
2.4. Impactul Helicobacter pylori cu sinteza de prostaglandine 71
2.5. Interacțiunea Helicobacter pylori cu epiteliul gastric 72

Scanned with OKEN Scanner

2.6. Interacţiunea Helicobacter pylori cu circulaţia sanguină gastrică 74
3. MOTILITATEA GASTRICĂ LA BOLNAVII INFECTAŢI CU HELICOBACTER PYLORI 75
4. MECANISMELE IMUNOLOGICE PATOGENETICE ÎN INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 76
5. IMPACTUL HELICOBACTER PYLORI CU SISTEMUL ENDOCRIN GASTRIC . . 78
6. EOZINOFILUL POATE MEDIA ACŢIUNEA HELICOBACTER PYLORI ASUPRA MUCOASEI GASTRICE? 79
7. ROLUL IgE ÎN INFECŢIA CU HELICOBATER PYLORI 80
X. INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII 81
1. EPIDEMIOLOGIE 81
2. DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI 82
3. MANIFESTĂRILE CLINICE LA COPIII INFECTAŢI CU HELICOBACTER PYLORI 82
4. GASTRITA ASOCIATĂ INFECŢIEI CU HELICOBACTERI PYLORI LA COPII . . 83
5. ULCERUL DUODENAL AL COPILULUI 85
6. ENTEROPATIA EXUDATIVĂ (CU PIERDERE DE PROTEINE) 85
7. TRATAMENTUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII 85
XI. BOLILE ASOCIATE CU HELICOBACTER PYLORI 87
1. GASTRITA 87
1.1. Gastrita cronică tip B (bacteriană) 91
1.2. Gastrita cronică tip A (autoimună) 96
1.3. Interrelaţia gastritei A cu gastrita B 98
1.4. Gastrita cronică tip C (chimică) 99
1.4.1. Gastrita de reflux 99
1.4.1.1. Interrelaţia refluxului duodeno-gastric cu Helicobacter pylori 102
1.4.2. Gastrita post-medicamentoasă şi infecţia cu Helicobacter pylori 105
1.4.2.1. Interrelaţia Helicobacter pylori cu antiinflamatoarele 106
1.4.3. Gastrita alcoolică şi infecţia cu Helicobacter pylori 108
2. GASTRITA LIMFOCITARĂ – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 109
3. GASTROPATIA CONGESTIVĂ – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 112
XII. ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 115
1. ULCERUL DUODENAL 116
1.1. Relaţia Helicobacter pylori cu metaplazia gastrică în duoden 117
2. ULCERUL GASTRIC 122
3. DUODENITA – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 124
XIII. LEZIUNILE MALIGNE ALE STOMACULUI – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 127
1. LEZIUNILE PRECANCEROASE ALE STOMACULUI 127
1.1. Metaplazia intestinală 129
1.2. Displazia intestinală 130
2. CANCERUL GASTRIC 130
3. LIMFOMUL GASTRIC 133
4. SINDROMUL BARRET – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 133
5. DIVERTICULUL MECKEL – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI 134

Scanned with OKEN Scanner

6. DISPEPSIA NON-ULCEROASĂ – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI . . . 134
7. HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI . . . 136
XIV. TRATAMENTUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI . . . 137
1. REINFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI DUPĂ TRATAMENTUL CU ANTIBIOTICE . . . 143
2. STRATEGII TERAPEUTICE . . . 144
3. ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR ANTIULCEROASE ASUPRA INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI . . . 149
4. SEMNIFICAŢIA ERADICĂRII INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI . . . 150
5. VACCINAREA ÎN INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI . . . 150
XV. HELICOBACTER PYLORI – TRECUT, PREZENT ŞI VIITOR . . . 152
SUMMARY . . . 153
BIBLIOGRAFIE . . . 169

CONTENTS

Preface 5
I. HISTORY 15
II. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH 18
1. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH IN HEALTHY SUBJECTS . . . 18
2. BACTERIAL POPULATION OF THE OPERATED STOMACH 18
3. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS 19
4. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER 19
5. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH GASTRIC ULCER 19
6. CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH 20
III. TAXONOMIC PLACEMENT OF THE BACTERIUM HELICOBACTER PYLORI 21
1. RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI AND DIFFERENT SPECIES OF CAMPYLOBACTER 22
2. RELATION BETWEEN HELICOBACTER PYLORI AND THE GENUS WOLINELLA 23
3. RESEMBLANCE OF HELICOBACTER PYLORI TO OTHER SPECIES OF SPIRAL BACTERIA 23
IV. GROWING AND DEVELOPMENT CONDITIONS FOR HELICOBACTER PYLORI . . . 24
1. DEVELOPMENT UNDER NATURAL CONDITIONS 24
2. GROWING AND DEVELOPMENT OF HELICOBACTER PYLORI UNDER LABORATORY CONDITIONS 25
V. ENZYMATIC FEATURES OF HELICOBACTER PYLORI 27
1. UREASE 27
2. ALKALINE PHOSPHATASE 29
3. CATALASE 29
4. OXYDASE 29
5. ALCOHOL-DEHYDROGENASE 29
6. PHOSPHOLIPASE A_2 29
7. GAMA-GLUTAMYL-TRANSPEPTIDASE 30
8. PROTEASE 30
VI. IMMUNE RESPONSE OF THE HOST TO THE HELICOBACTER PYLORY INFECTION 31
1. SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE 31
2. CELULAR IMMUNE RESPONSE 32
3. LOCAL IMMUNE RESPONSE 33
VII. EPIDEMIOLOGY OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 35
1. INTRAFAMILIAL INFECTION 36
2. INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI IN THE GENERAL POPULATION 37

Scanned with OKEN Scanner

3. INCIDENCE OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI IN NONDIGESTIVE DISEASES 39
3.1. Infection with Helicobacter Pylori in some haematological diseases 40
3.2. Infection with Helicobacter Pylori in diffuse liver diseases 40
3.3. Infection with Helicobacter Pylori in immunodeficiency syndromes 40
3.4 Infection with Helicobacter Pylori in patients with chronic renal insufficiency 40
3.5. Infection with Helicobacter Pylori in patients treated with antiinflammatory drugs . 40
VIII. DIAGNOSIS OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 41
1. DIRECT DIAGNOSTIC TECHNIQUES IN THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 42
1.1. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori on histological sections 42
1.2. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through cultivation on special culture media 45
2. INDIRECT DIAGNOSTIC TECHNIQUES IN THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 46
2.1. Breath test 46
2.1.1. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori by determining the ^{14}C in the expired air 47
2.1.2. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori by determining the ^{13}C in the expired air 48
2.2. Serological test 49
2.2.1. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through the ELISA techniques 49
2.2.2. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through the complement fixation test 51
2.2.3. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through passive haemagglutination 52
2.2.4. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through the latex agglutination test 52
2.3. Urease test 52
2.4. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori by determining the metabolic activity 55
2.5. Diagnosis of the infection with Helicobacter Pylori through the polimerase reaction in the stool 56
3. COMPARISON AND SELECTION OF THE TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 46
IX. HELICOBACTER PYLORI: POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS 59
1. INTERACTION OF HELICOBACTER PYLORI WITH THE CHLORHYDRO-PEPTIC AGGRESSION FACTORS 60
1.1. Hydrochloric acid secretion and Helicobacter Pylori 60
1.1.1. Mecanisms through which Helicobacter Pylori produces hypochlorhyria . . . 61
1.2. Gastrin in the infection with Helicobacter Pylori 63
1.3. Pepsinogen in infection with Helicobacter Pylori 64
2. IMPACT OF HELICOBACTER PYLORI ON THE MEANS OF PROTECTION OF THE STOMACH 67
2.1. Adesion of Helicobacter Pylori to the gastric epithelial cells 67
2.2. Effect of Helicobacter Pylori upon gastric mucus 68
2.3. Effect of Helicobacter Pylori upon the surfactant 71
2.4. Impact of Helicobacter Pylori on the synthesis of prostaglandins 71

Scanned with OKEN Scanner

2.5. Interaction of Helicobacter Pylori with gastric epithelium 72
2.6. Interaction of Helicobacter Pylori with the blood circulation in the gastric mucus . . 74
3. GASTRIC MOTILITY IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION 75
4. IMMUNOLOGIC PATHOGENETIC MECHANISM IN THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI 76
5. IMPACT OF HELICOBACTER PYLORI ON THE GASTRIC ENDOCRINE SYSTEM 78
6. COULD THE EOSINOPHIL MEDIATE THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI UPON GASTRIC MUCOSA? 79
7. THE ROLE OF IgE IN THE HELICOBACTER INFECTION 80
X. HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS IN CHILDREN 81
1. EPIDEMIOLOGY 81
2. DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS 82
3. CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS 82
4. GASTRITIS ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS IN CHILDREN 83
5. DUODENAL ULCER IN CHILDREN 85
6. EXUDATIVE ENTEROPATHY (WITH LOSS OF PROTEINS) 85
7. TREATMENT OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN CHILDREN . 85
XI. DISEASES ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI 87
1. GASTRITIS 87
1.1. Chronic gastritis type B (bacterial) 91
1.2. Chronic gastritis type A (autoimmune) 96
1.3. Interrelation of gastritis A with gastritis B 98
1.4. Chronic gastritis type C (chemical) 99
1.4.1. Reflux gastritis 99
1.4.1.1. Interrelation of duodeno-gastric reflux with Helicobacter Pylori . . . 102
1.4.2. Post-medication gastritis and Helicobacter Pylori infection 105
1.4.2.1. Interelation of Helicobacter Pylori with antiinflamatory drugs 106
1.4.3. Alcoholic gastritis and Helicobacter Pylori infections 108
2. LYMPHOCYTE GASTRITIS – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 109
3. CONGESTIVE GASTROPATHY – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 112
XII. GASTRIC AND DUODENAL ULCER – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 115
1. DUODENAL ULCER 116
1.1. Relationship of Helicobacter Pylori with gastric metaplasia in duoden 117
2. GASTRIC ULCER 122
3. DUODENITIS – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 124
XIII. MALIGNANT LESIONS OF THE STOMACH – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 127
1. PRECANCEROUS LESIONS OF THE STOMACH 127
1.1. Intestinal metaplasia 129
1.2. Epithelial dysplasia 130
2. GASTRIC CANCER 130
3. GASTRIC LIMPHOMA 133
4. BARRET SYNDROME – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI . . . 133
5. MECKEL'S DIVERTICULUM – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 134

Scanned with OKEN Scanner

6. NON-ULCEROUS DYSPEPSY – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 134

7. UPPER DIGESTIVE HAEMORRHAGE – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI 136

XIV. TREATMENT OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION 137

1. REINFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI AFTER TREATMENT WITH ANTIBIOTICS 143

2. THERAPEUTIC STRATAGIES 144

3. EFFECT OF ANTIULCEROUS DRUGS UPON THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION 149

4. SIGNIFICANCE OF THE ERADICATIONS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS 150

5. VACCINATION IN THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION 150

XV. HELICOBACTER PYLORI – PAST, PRESENT, FUTURE 152

SUMMARY 153

REFERENCES 169

I. ISTORIC

Interesul cercetătorilor pentru microorganismele localizate în stomac datează încă din secolul trecut. *Sarcina Ventriculi,* recunoscută şi astăzi ca specie, a fost descrisă în conţinutul gastric în anul 1842. (1).

În 1893, Bizzozero a fost primul care a demonstrat popularea stomacului la mamifere cu bacterii spiralate. (2). Prin studii pe animal, Salomon, în 1896, confirmă rezultatele obţinute de Bizzozero, dar cercetările efectuate la om nu conduc la aceeaşi concluzie. În primele cercetări nu s-a făcut corelaţia dintre bacteriile descrise şi suferinţele stomacului.

Prima relaţie patogenetică, bacterie-leziune gastrică s-a făcut în 1888 de Letulle, care administrând pe cale orală sau parenterală Staphylococcus Pyogenes induce la animal ulcer gastric (2). Rezultate similare obţine Rosenow în 1913. El izolează streptococi de la om şi îi injectează la animal, care dezvoltă ulcer gastric. Autorul formula următoarea ipoteză patogenetică: streptococii au afinitate pentru mucoasa gastrică, unde produc distrucţii locale. Leziunile iniţiate de bacterie sunt „continuate" de sucul gastric acid. Persistenţa bacteriei în sânge ar putea determina cronicitatea ulcerului gastric.

Balfour demonstrează în 1906 prezenţa spiroketelor în ulcerul gastric şi intestinal la câine şi maimuţă (2). În acelaşi an (1906) Krienitz izolează bacterii spiralate din stomacul pacienţilor cu cancer gastric (2).

Tot în anul 1906 Turck realizează la câine ulcer gastric cronic după administrarea orală de bacili izolaţi din colon.

În anul 1930, Saunders izolează din ulcerul gastric la om, un alfa-streptococ şi demonstrează prezenţa în sânge de aglutinine specifice la un titlu ridicat (2). După anul 1930 au apărut tot mai multe studii privind relaţia dintre popularea bacteriană a stomacului la mamifere (inclusiv omul) şi diferite suferinţe gastrice.

Doengers în studiul său din anul 1939, efectuat pe 242 piese gastrice obţinute prin autopsie şi colorate prin tehnica hematoxilină-eozină, constată prezenţa spiroketelor în 43% din cazuri (3). Modificările autolitice apărute la cadavru nu permiteau aprecierea structurii histologice a stomacului. Cu un an mai târziu (1940) Freedberg şi Barron evită neajunsurile examenului pe cadavru, prin studierea pieselor de rezecţie gastrică folosind coloraţia hematoxilină-eozină şi argentică. Cei doi autori găsesc spirochete în 37,1% din pacienţi, mai frecvent asociate cu cancerul şi ulcerul gastric şi localizate în apropierea leziunii ulceroase (4). Opinie particulară faţă de cercetările cunoscute până la acea dată are Palmer, care în 1954 studiază piesele de biopsie gastrică obţinute prin sucţiune de la 1000 de pacienţi (5). Folosind coloraţia hematoxilină-eozină, contrar cercetărilor anterioare, autorul nu găseşte spirokete sau structuri asemănătoare pe nici o piesă examinată.

După cercetările lui Palmer, (din 1954), a urmat o perioadă de 20 de ani, când în literatură nu sunt menţionate lucrări pe această temă.

În 1975, Steer şi Colin-Jones descriu bacterii gram negative spiralate situate sub stratul de mucus la 80% din bolnavii cu ulcer gastric (6, 7). De asemenea, observă un infiltrat inflamator în mucoasa gastrică dominat de polimorfonucleare neutrofile. Pe mediile de cultură utilizate de cei doi autori, se dezvoltă Pseudomonas aeruginosa, consecinţa

Scanned with OKEN Scanner

contaminării pieselor de biopsie, dar care nu are formă spiralată. Deşi autorii au sugerat că bacteria poate avea un rol patogenic din moment ce apare infiltratul inflamator, nu au sesizat discrepanţa dintre forma spiralată a bacteriei din preparatul histologic şi nespiralată de pe mediul de cultură.

În 1979 Fung şi colab. descriu în gastrita cronică prezenţa unor bacterii localizate în criptele gastrice şi între celulele epiteliale (8).

Nici unul dintre cercetătorii care au studiat bacteriile spiralate din stomacul uman până în anul 1979, nu a reuşit să stabilească o relaţie patogenetică certă, bacterie – suferinţă gastrică. Nedumerirea creşte când ne gândim câţi morfopatologi au examinat zilnic piese de biopsie gastrică, dar nu s-au „aventurat" în a stabili o relaţie patogenetică bacterie – suferinţă gastrică.

O altă direcţie de cercetare care se conturează în literatură începând cu anul 1924 este stabilirea sursei şi semnificaţia activităţii ureazice din stomacul mamiferelor. Astfel în 1924, Luck şi Seth descoperă ureaza în stomac la pisică şi alte animale. În 1926, Benedict şi Beliss descoperă că la bolnavii uremici există o cantitate crescută de amoniac în sucul gastric. Autorii consideră că ureea în exces poate fi hidrolizată în amoniac de către ureaza din mucoasa gastrică. Fenomenul a fost interpretat ca fiind un proces fiziologic. Asocierea dintre ureaza din mucoasa gastrică şi ulcer a fost sesizată în 1950 de către Fitzgerald şi Murphy (9). Abia în anul 1968 se precizează că ureaza din stomacul mamiferelor este de origine bacteriană (10).

Anul 1983 prezintă o importanţă istorică pentru gastroenterologie. În acest an *Warren* şi *Marshall* publică primele rezultate cu privire la „redescoperirea" unei bacterii spiralate pe piesele de biopsie gastrică provenite de la bolnavi cu gastrită cronică activă (11). În aceeaşi lucrare stabilesc pentru prima dată relaţia patogenetică, bacterie-gastrită cronică. Ulterior, dezvoltând cercetările, cei doi autori demonstrează implicarea bacteriei şi în ulcerogeneză.

Întrucât la microscopia optică bacteria seamănă morfologic cu unele specii din genul Campylobacter, dar de care se şi deosebesc biochimic şi electronomicroscopic, provizoriu bacteria a fost denumită *microorganism Campylobacter – like* (Campylobacter like – organism – CLO). Identificată mai frecvent în antru, Warren şi Marshall au propus numele *Campylobacter Pyloridis* (12), nume acceptat în 1985 de IUMS (International Union of Microbiological Societies) şi introdus în codul de nomenclatură internaţională pentru bacterii. Doi ani mai târziu, Hartmann şi Von Graevenitz (13) constată că epitetul *Pyloridis* este incorect gramatical. În anul 1987, Marshall revizuie numele de specie, şi bacteria este „botezată" sub denumirea de *Campylobacter Pylori* (14).

Într-o perioadă când bacteria încă nu era încadrată taxonomic şi noi am folosit termenul de microorganism Campylobacter-like (Campylobacter-like organism)(15).

În literatură au circulat şi alte „dialecte locale" ale bacteriei. Exemplu: bacterie Campylobacter-like organisms (GCLO-1 şi GCLO-2) considerate de Kasper şi Dickgiesser ca o nouă subspecie a Campylobacter Jejuni (16, 17). Aceste încercări de a „boteza" noua bacterie nu aveau argumente biochimice şi ultrastructurale, de aceea au rămas o amintire „ştearsă" a istoriei.

Cercetările biochimice ultrastructurale şi genetice au condus la o nouă revizuire, de data aceasta a numelui de gen al bacteriei. Astfel în 1989, când deja ne „îndrăgostisem" de Campylobacter Pylori, bacteria este rebotezată, şi astăzi o studiem sub denumirea de *Helicobacter pylori* (19).

Intr-un studiu independent, Rollason şi colab. publică în 1984 la un an după Warren şi Marshall un studiu retrospectiv pe piesele de biopsie gastrică şi raportează asocierea dintre bacteriile spiralate şi gastrita cronică superficială şi atrofică (18).

Steer continuă cercetările morfologice pe mucoasa gastrică şi duodenală, şi descrie prezenţa bacteriilor spiralate la bolnavii cu ulcer şi gastrită.

Asocierea bacteriilor spiralate la gastrită şi ulcer a fost raportată de trei grupe independente: Steer şi Colin-Jones – 1975; Warren şi Marshall – 1983; Rollason şi colab. – 1984. Warren şi Marshall sunt consideraţi şi recunoscuţi pe toate meridianele „părinţii naturali" ai bacteriei Helicobacter pylori. Deşi de la descoperirea bacteriei a trecut numai un deceniu, Helicobacter pylori a făcut cea mai mare „carieră" din istoria medicinei, fiind cercetată pe toată suprafaţa globului, schimbând concepţii patogenice şi strategii terapeutică care păreau de nezdruncinat, fiind acceptată şi de cei mai vehemenţi conservatori. Rămâne ca timpul să selecteze acele descoperiri care vor deveni perene prin schimbările etiopatogenice şi terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

II. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI

În condiţii fiziologice stomacul uman este în cea mai mare parte steril, cu excepţia unei perioade postalimentare, când există unele microorganisme introduse odată cu alimentele.

Accesibilitatea stomacului la explorările endoscopice, sondaje etc. a condus la o amplă cercetare a conţinutului gastric sub aspect biochimic şi bacteriologic. Studiile bacteriologice ale conţinutului gastric au fost motivate până în „era" Helicobacter pylori, de posibila implicare a bacteriilor în cancerogeneză, via nitrozaminele. Odată cu introducerea antisecretoarelor în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, interesul pentru studiul bacteriologic al sucului gastric a crescut. În acest capitol se va discuta despre popularea bacteriană a stomacului cu alte microorganisme decât Helicobacter pylori.

Bacteriile ce populează în unele condiţii stomacul, pot avea mai multe proveniențe: salivară, nazală, respiratorie, alimentară şi fecală. Ultimele două sunt expresia unor erori de igienă individuală şi în pregătirea culinară a alimentelor. Flora bacteriană specifică zonei buco-faringo-laringiene constituie aşa-zisul tip I de populare gastrică, iar cea de origine fecală tipul II (1).

Tipul I este caracterizat de: stafilococi, streptococi, lactobacili fusospirili, neisseria etc.

Tipul II se defineşte prin prezenţa enterobacteriilor de origine fecală. Desigur, stomacul poate fi populat simultan de microorganisme aparţinând celor două tipuri de colonizare.

Gradul de populare şi spectrul bacterian al stomacului depinde de ph-ul sucului gastric şi diferitele suferinţe care evoluează cu hipo sau aclorhidrie (20, 21). Severitatea colonizării gastrice se apreciază în funcţie de numărul de bacterii/ml suc, astfel: uşoară = 10^2 bacterii/ml; moderată = 10^3 bacterii/ml; abundentă = peste 10^5 bacterii/ml (21).

La realizarea homeostaziei gastrice concură mai multe mecanisme: IgA, mucusul, lizozimul şi HCl.

1. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA PERSOANELE SĂNĂTOASE

Persoanele sănătoase au pH-ul sucului gastric între 1 şi 4. La acest pH sucul gastric este bactericid şi nu permite dezvoltarea şi multiplicarea bacteriilor.

Într-un studiu efectuat de noi, am constatat că la persoanele fără suferinţe gastrice, pH-ul sucului este de 3,42 ± 1,65 (20). La acest pH 18% din subiecţii sănătoşi prezintă popularea stomacului predominent cu floră de tip I şi într-un procent mai mic cu tipul II (20). În India de Sud s-a observat că persoanele sănătoase au stomacul în permanenţă colonizat cu diferite microorganisme (22).

Imediat postalimentar, în sucul gastric se pot determina microorganisme ce ating nivelul de 10^5/ml. Bacteriile identificate în stomacul persoanelor sănătoase sunt „colonişti tranzitorii" şi care nu au o semnificaţie clinică.

2. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI OPERAT

Intervenţiile chirurgicale pe stomac (rezecţie, vagotomie, etc.) urmăresc suprimarea unor verigi patogenetice, în special reducerea secreţiei de HCL (hipo sau aclorhidrie). În

general, pH-ul sucului gastric după rezecție este 5 (20, 21). Într-o cercetare anterioară efectuată de noi pe un număr de 45 pacienți operați prin procedeul Billroth I şi II, pH-ul sucului gastric a fost de 5,20 ± 1,93 (20). Este ştiut că majoritatea bacteriilor trăiesc la un pH de 6–8, iar E. Coli la pH-ul de 4,5–8 (21). Creşterea pH-ului peste 5 se explică prin două modalități: a) îndepărtarea zonei acido-secretoare; b) refluxul intestino-gastric ce are pH-ul alcalin. În condițiile pH-ului gastric peste 5, aproximativ 70% din bolnavi au stomacul populat cu diferite microorganisme (20).

În cazul operațiilor Billroth II, Polya şi gastro-enteroanastomoză, domină flora bacteriană de tipul II, iar în Billroth I şi vagotomie este mai frecventă flora de tip I (1, 20). La 1/3 din bolnavii cu operația Billroth, din stomac s-au izolat bacterii anaerobe; bacteroides, veilonela, clostridium perfingens, lactobacillus etc. (21). Dintre bacteriile aerobe, mai frecvent s-au izolat: E. Coli, Klebsiella, pseudomonas, hemophilus, neisseria, streptococi, enterococi, stafilococ alb, stafilococ aureu etc.

3. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA BOLNAVII CU GASTRITĂ CRONICĂ

Gastrita cronică, în funcție de severitate, evoluează cu diferite grade de hipoclorhidrie sau aclorhidrie. În gastrita cronică atrofică, pH-ul sucului gastric este de 6,67 ± 1,32, pH ce permite multiplicarea diferitelor microorganisme aerobe şi anaerobe (20). Practic, toți bolnavii cu gastrită cronică atrofică au stomacul colonizat cu diferite microorganisme. În 70% din cazuri, popularea bacteriană este de tipul II, iar în 30% de tipul I (20). Hipoclorhidria sau aclorhidria este expresia reducerii până la dispariție a glandelor gastrice. Principalele bacterii izolate din stomacul gastritic sunt următoarele: bacteroides, lactobacterii, clostridia veillonela, enterobacterii, streptococi, stafilococi, micrococi şi neisseria.

4. POPULAREA BACTERIANĂ LA BOLNAVII CU CANCER GASTRIC

Cancerul gastric evoluează cu normoclorhidrie, hipoclorhidrie sau aclorhidrie. La un număr nesemnificativ de bolnavi s-a înregistrat şi hiperclorhidrie. pH-ul sucului gastric este la majoritatea bolnavilor de 5,95 ± 1,03 (20). Peste 80% din bolnavi au în stomac diferite microorganisme, predominând cele de tipul II. Este adevărat că în majoritatea cazurilor cancerul se dezvoltă pe fondul unei gastrite cronice atrofice. Speciile bacteriene izolate din stomacul bolnavilor sunt identice cu cele din gastrita cronică atrofică.

5. POPULAREA BACTERIANĂ A STOMACULUI LA BOLNAVII CU ULCER GASTRIC

Colonizarea bacteriană a stomacului cu ulcer gastric se corelează cu folosirea antisecretoarelor (anticolinergice, blocante ale receptorilor H_2, omeprazol). În condițiile tratamentului cu antisecretorii, pH-ul intragastric atinge valorile de 5,87 ± 1,37 (20). Stomacul contaminat cu floră de tipul I şi II interesează 47% din bolnavi (20). Lactobacilii şi streptococii au fost mai frecvent izolați (1). Popularea bacteriană a stomacului în diferite suferințe este redată sintetic în tabelul I.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Popularea bacteriană a stomacului la bolnavii cu diferite suferințe gastrice (20):

GRUPUL	Nr. bolnavi	Cu populare bacteriană		Din care	
		Număr	%	Tip intestinal	Tip faringian
Sănătoși	46	8	18	35	75*
Ulcer gastric	44	21	47	62	65*
Stomac rezecat	45	31	60	65	53*
Colecistectomie	25	14	56	28	77*
Gastrită cronică atrofică	19	19	100	70	30
Cancer gastric	20	16	80	63	40*

* Unii pacienți au avut concomitent floră de tip intestinal și faringian. Procentul lor depășește 100 %.

6. SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A POPULĂRII BACTERIENE A STOMACULUI

Asocierea cancerului gastric cu aclorhidria sau hipoclorhidria este menționată încă din 1879 de Van der Velden (20). Bacteriile ce se dezvoltă în stomac posedă un echipament enzimatic de tip nitrat reductază, capabil să transforme nitrații în nitriți, ultimii fiind substanțe active ce acționează cu aminele alimentare (sau din alte surse), rezultând nitrozamine, compuși cancerigeni. Concentrația de nitriți din sucul gastric crește în prezența bacteriilor ce conțin nitrat-reductază (E. Coli, clostridium, bacteroides, lactobacillus etc.). Nivelul gastric al nitriților din bolile stomacului se corelează cu pH-ul și popularea bacteriană (Tabelul II).

Tabelul II

Corelația dintre pH-ul gastric, popularea bacteriană și concentrația nitriților din suc (20)

Grupul	pH-ul sucului gastric	Incidența populării bacteriene a stomacului (%)	Concentrația nitriților din sucul gastric $\mu g\%$
Control	3,42 ± 1,65	18	81,0 ± 26,3
Stomac rezecat	5,20 ± 1,93	69	347,3 ± 120,9
Gastrită cr. atrofică	6,67 ± 1,32	100	447,7 ± 166,0
Cancer gastric	5,95 ± 1,03	80	527,0 ± 196,3
Ulcer gastric	5,87 ± 1,37	47	213,3 ± 52,1

Din 1893, prima mențiune a populării stomacului cu bacterii spiralate și până la descifrarea implicării în patogeneza diferitelor suferințe gastrice, a trebuit să treacă aproape un secol. Cu toate progresele cunoscute de gastroenterologie, rămân încă semne de întrebare privind semnificația exactă a colonizării stomacului cu diferite microorganisme.

Scanned with OKEN Scanner

III. ÎNCADRAREA TAXONOMICĂ A BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI

Imediat după izolarea Helicobacter pylori, microbiologii au fost preocupați de încadrarea bacteriei într-un anumit gen, în funcție de caracteristicile morfologice, biochimice și genetice. Încă de la început, cercetătorii au întâmpinat mari dificultăți datorită multiplelor asemănări cu genul Campylobacter și Wolinella. Identificarea exactă a speciei de Campylobacter pylory este necesară pentru a defini bolile în care este implicată și a efectua studii epidemiologice.

La microscopia optică apare ca germene gram negativ, spiralat, localizat pe suprafața epiteliului gastric, sub stratul de mucus, în criptele gastrice, între celulele epiteliale. Foarte rar, bacteria a fost văzută chiar în celulele mucoase, printre granulele de mucus. Lungimea bacteriei este de 2–3 μm, iar diametrul de 0,5 μ (23). În alte cercetări bacteria apare de dimensiuni mai mari: lungimea 6 μm, iar diametrul de 0,7 μ (24). În studiile noastre, bacteria apare în lungime de 2–2,5 μm (Fig. 1).

La microscopia electronică apare în formă de S, U și cocoid, cu 2–6 flageli localizați unipolar (25, 26) (Fig. 2). La bacterii, flagelii sunt formați din trei părți: un filament (flagelin), ce reprezintă polimerul unei singure subunități proteice; un „cârlig" și așa-zisa structură de bază (27). La Helicobacter pylori flagelii (cilii) au lungimea de 3–5 μm (26). Fiecare cil are un înveliș (teacă) propriu. Diametrul cililor (împreună cu învelișul propriu) este de 30–35 nm, iar fără înveliș de 9–12 μm (26). Cilii se termină la extremitatea distală cu o „măciucă" unde diametrul este de 100 μm (Fig. 2).

Genul Campylobacter este relativ distinct față de alte genuri. Relația genetică în cadrul genului se face relativ ușor, cu excepția câtorva specii.

Clasificarea genului Campylobacter a întâmpinat întotdeauna dificultăți, deoarece „membrii" acestor specii sunt relativ inerți la testele biochimice obișnuite. Așa se explică faptul că inițial Campylobacter fetus a fost încadrat în specia Vibrio. Încadrarea s-a dovedit nesatisfăcătoare, ceea ce a făcut pe Sebald și Veron să propună un nou gen Campylobacter, cu specia Campylobacter fetus (29).

Genul Campylobacter se definește prin: bacterii gram negative, spiralate, cu un singur flagel, mobile, microaerofile, nu produc acid în mediul cu hidrați de carbon și au ADN-ul cu un conținut de guanină – citozină în procent de 29–36 mol%. Având ca bază aceste caracteristici ce definesc genul Campylobacter, specii de bacterii descrise sub alte nume au fost „transferate" în genul Campylobacter (exemplu: Vibrio coli, V. jejuni, V. sputorum și V. bubulus) (30).

În baza unor teste de hibridare a ADN-ului, a structurii biochimice etc., speciile de Campylobacter au fost împărțite în cinci grupe (28): a) grupa I-a – specii termofilice și include: C. jejuni, C. coli, C. laridis, C. pylori și C. upsaliensis; b) grupa a II-a (grupa fetus) – numără următoarele specii: C. fetus, subspecia fetus, C. fetus, subspecia venerealis și C. hyointestinalis; c) grupa a III-a (grupa sputorum) – cuprinde: C. sputorum, subspecia sputorum, C. sputorum, subspecia bubulus și C. fecalis; d) grupa a IV (grupa concisus) – include: C. concisus și C. mucosalis; e) grupa a V-a (grupa cinealdi) – C. fennelliae și C. cinealdi.

Scanned with OKEN Scanner

1. RELAȚIA DINTRE HELICOBATER PYLORI ŞI DIFERITE SPECII DE CAMPYLOBACTER

Morfologic. La microscopia optică Helicobater pylori apare ca bacterie gram negativă, spiralată, elemente ce o apropie de speciile din genul Campylobacter. Electronomicroscopic apare spiralată, în formă de U şi cocoid. Are 4–6 flageli, situați unipolar, în timp ce speciile din genul Campylobacter au un singur flagel. Extremitatea distală a cililor este butonată (se termină în formă de măciucă).

Biochimic. Compoziția proteică a cililor Helicobacteri pylori diferă de a speciilor Campylobacter. Greutatea moleculară a flagelinei Helicobacter pylori este de 51 000: C. jejuni – 63 000 Da (26). În alte cercetări, greutatea moleculară a Helicobacter pylori este de 62 000 Da (32). Este posibil ca Helicobacter pylori să producă flageli în care proteinele să aibă două greutăți moleculare diferite, aşa cum a fost descris pentru C. coli şi C. jejuni (33).

Acizii graşi conținuți de bacterie sunt considerați ca markeri pentru încadrarea taxonomică. Cantitatea şi calitatea acestora nu sunt modificate de condițiile de dezvoltare. În schimb, între specii au fost înregistrate variații ale cantității şi compoziției acizilor graşi. La Helicobacter pylori s-a găsit un profil al acizilor graşi distinct de al speciilor din genul Campylobacter (34).

Transportul activ transmembral şi al electronilor la bacterii se face cu participarea chinonelor. La Helicobacter pylori lipseşte chinona TPQ-6, dar aceasta este prezentă la speciile din Campylobacter (31).

Electroforeza proteinelor arată un profil particular pentru Helicobacter pylori, distinct de al speciilor de Campylobacter (35).

Genetic. Helicobacter pylori se deosebeşte de speciile de Campylobacter pylori. Secvența ARN ribozomal oferă cu acuratețe elementele de clasificare a bacteriilor. La speciile de Campylobacter s-a observat o concordanță a secvenței ARN în 92,4–98,1% (36). Helicobacter pylori este distinct de speciile de Campylobacter, întrucât are această concordanță de numai 84,6–85,5%. Este mai apropiat de Wolinella Succinogenes, cu o concordanță de 90%.

ADN-ul speciilor de Campylobacter are o compoziție de baze diferită de Helicobacter pylori. Astfel guanina + citozina reprezintă la Campylobacter 29–37 mol%, în schimb la Helicobacter pylori este de 36–37 mol%.

Condițiile de dezvoltare. Multe bacterii sunt rapid inactivate în mediul acid (pH $<$ 4). Studiile comparative făcute între Helicobacter pylori şi Campylobacter jejuni arată o oarecare rezistență a Helicoabcter pylori la pH-ul acid. Astfel la pH-ul de 2,5, Helicobacter pylori supraviețuieşte peste o oră, în timp ce Campylobacter jejuni este omorât în 10 minute (37). În acelaşi timp, s-a observat că ureea adăugată la mediul de cultură protejează bacteria Helicobacter pylori chiar la pH-ul de 1,5, dar nu şi pe Campylobacter jejuni. Rezistența Helicobacter pylori la pH-ul acid din stomac se datoreşte activității ureazei ce dă posibilitatea bacteriei să hidrolizeze urea în amoniac, ultimul având rol protector.

Oxigenul este potențial toxic pentru un număr mare de specii de bacterii. Speciile din genul Campylobacter sunt microaerofile şi nu pot creşte în mediu cu 21% oxigen (38). Helicobacter pylori creşte în atmosferă microaerofilă cu 5% oxigen, 5–10% bioxid de carbon şi aproximativ 98% umiditate.

Ph-ul optim al mediului de cultură pentru Helicobacter pylori este 5,5–8,5, iar temperatura medie de 37° C, cu variații între 30–20° C (37, 39).

Scanned with OKEN Scanner

Sintetizând caracteristicile morfologice, biochimice, genetice şi condiţiile de dezvoltare, Helicobacter pylori nu poate fi încadrată în genul Campylobacter, întrucât are însuşiri distinctive faţă de toate speciile din acest gen – este o specie bacteriană nouă.

2. RELAŢIA DINTRE HELICOBACTER PYLORI ŞI GENUL WOLINELLA

Genul Wolinella, specia Wolinella succinogenes are unele similitudini cu Helicobacter pylori, dar şi caracteristici morfologice, biochimice şi genetice care le deosebesc.

Bacteriile din genul Wolinella sunt gram negative, spiralate, mobile, prezente la animale (în rumen la bovine) şi în cavitatea bucală la om. Cu toate că au existat tendinţe de „apropiere" a Helicobacter pylori de genul Wolinella, astăzi se cunosc însuşirile morfologice, biochimice şi genetice care le diferenţiază (Tabelul III).

Tabelul III

Caracteristicile morfologice, biochimice şi genetice care diferenţiază Helicobacter pylori de Wolinella (31)

Caracteristici	Helicobacter pylori	Wolinella succinogenes
Numărul cililor	4–6	1
Învelişul cililor	+	–
Dezvoltarea în condiţii de anaerobioză	–	+
Hidroliza ureei	+	–
Reducerea nitratului	–	+
Producerea de catalază	+	–
Producerea de hidrogen sulfurat	–	+
ADN-conţinut (guanină + citozină mol%)	36–37	47
Chinone respiratorii (TPQ-6)	negativ	pozitiv

+ = prezent; – = absent

3. ASEMĂNAREA HELICOBACTER PYLORI CU ALTE SPECII DE BACTERII SPIRALATE

Bacteriile Campylobacter-like au fost izolate din stomacul unor specii de nevăstuică (40). Studii morfologice, biochimice şi genetice converg spre ideea că aceste bacterii ar putea fi o subspecie a Helicobacter pylori.

În mucoasa gastrică de porc şi maimuţă s-au identificat bacterii spiralate care par a fi similare ca Helicobacter pylori.

S-a mai adus în discuţie asemănarea Helicobacter pylori cu: Flexispira rappini, Thiovulum, Spirillum şi Aquaspirillum. Cercetările fundamentale nu au găsit elemente comune care să apropie Helicobacter pylori de aceste specii bacteriene.

Diferenţele morfologice, biochimice, genetice dintre Helicobacter pylori şi genurile Campylobacter şi Wolinella nu au permis încadrarea bacteriei nou descoperite în unul din aceste genuri.

Helicobacter pylori poate reprezenta un nou gen ce cuprinde mai multe specii: pentru om, porc, maimuţă, nevăstuică etc.

Scanned with OKEN Scanner

IV. CONDIŢIILE DE DEZVOLTARE ŞI CULTIVARE A BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI

1. DEZVOLTAREA ÎN CONDIŢII NATURALE

În condiţii naturale, Helicobacter pylori se dezvoltă pe suprafaţa epiteliului gastric, în criptele gastrice şi uneori între celulele epiteliale (43). Întotdeauna a fost identificată sub stratul de mucus sau mucusul propriu-zis. În stomac, bacteria este distribuită în toate zonele: antru, corp şi fundus (44). Extragastric poate fi identificată în duoden, esofag şi diverticulul Meckel (45, 46). În duoden şi esofag se dezvoltă numai în zonele cu metaplazie gastrică (45, 46). Helicobacter pylori nu a fost identificată în mucoasa duodenală şi esofagiană normală. De asemenea bacteria nu se dezvoltă în zonele cu metaplazie intestinală (47). Există două ipoteze care încearcă să explice dezvoltarea Helicobacter pylori numai pe epiteliul gastric: a) prezenţa unor receptori specifici pentru Helicobacter pylori situaţi pe celulele epiteliului gastric şi absenţi în celulele intestinale; b) mediul creat de glicoproteinele mucusului gastric sunt favorabile dezvoltării bacteriei (47). În sprijinul primei ipoteze există deja cercetări care confirmă prezenţa unor receptori de natură glico-lipidică localizaţi pe celula epiteliului gastric şi hematii (grupa sanguină 0, A şi B) (75). Densitatea receptorilor este mai mare la adulţi decât la copii. În stomac sunt distribuiţi neuniform: domină în antru, faţă de corpul şi fundul gastric. Prin aceste rezultate se explică de ce incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori este mai mare la adulţi, iar bacteria populează preferenţial antrul.

Stratul de mucus este necesar deoarece acesta se comportă ca un adevărat „covor" ce protejează bacteria de mediul acid intraluminal. Helicobacter pylori este sensibilă la pH-ul acid. Cu toate acestea, activitatea ureazică (prin care transformă ureea în amoniac) îi conferă protecţie faţă de sucul gastric acid. Aşa se explică de ce Helicobacter pylori a fost izolată pe medii de cultură şi din sucul gastric, dar desigur în procente mult mai reduse: 38%, faţă de 82% din fragmentete bioptice (48).

Bila inhibă dezvoltarea bacteriei. La bolnavii cu reflux biliar, Helicobacter pylori este identificată mai rar. Prin studii in vitro s-a demonstrat că sărurile biliare în concentraţie de numai 1% inhibă Helicobacter pylori (49). Aceste rezultate dovedesc că Helicobacter pylori este mai puţin tolerantă la sărurile biliare decât genul Campylobacter şi alte bacterii din tractul intestinal (49).

Deşi transmiterea este pe cale orală, cavitatea bucală se pare că nu oferă condiţii optime de dezvoltare pentru Helicobacter pylori. Din 29 bolnavi cercetaţi şi cu Helicobacter pylori prezentă în stomac, în cavitatea bucală bacteria a fost identificată numai într-un singur caz (58).

Bacteriile Helicobacter-like aparent identice cu Helicobacter pylori la om, au fost izolate şi din stomacul unor specii de maimuţă (macaca mulatta) (50). În prezent, singura sursă naturală acceptată de toţi cercetătorii, este omul, deşi există cercetări care sugerează posibilitatea apariţiei unui rezervor natural de infecţie şi la animal (50).

2. DEZVOLTAREA ŞI CULTIVAREA BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI ÎN CONDIŢII DE LABORATOR

Bacteria spiralată pe care astăzi o cunoaştem sub numele de Helicobacter pylori şi observată de Warren şi Marshall pe secţiuni histologice, a fost izolată pentru prima dată după o incubare prelungită, de 6 zile, a unui fragment de biopsie gastrică.

Succesul izolării bacteriei depinde de condiţiile de transport al fragmentului de mucoasă gastrică biopsiat de la cabinetul de endoscopie la laboratorul de microbiologie. Serul fiziologic şi glucoza 20% reprezintă excelente medii pentru transportul materialului bioptic (41). Păstrată în ser fiziologic peste 30 de minute, nu este afectată dezvoltarea şi multiplicarea bacteriei pe mediul de cultură (41). Există medii care permit transportul şi păstrarea „în viaţă" a bacteriei mai multe zile, până la cultivarea pe medii speciale. Un astfel de mediu este infuzia de inimă şi creier (BHIM = brain, heart infusion medium) în care bacteria supravieţuieşte 8 – 10 zile (42).

După descoperirea Helicobacter pylori pe secţiuni histologice, izolarea şi cultivarea pe medii de cultură a întâmpinat multe dificultăţi. Acestea au fost generate de faptul că nu se cunoşteau încă „pretenţiile" noului membru al „populaţiei bacteriene".

Helicobacter pylori creşte şi se multiplică mai bine în atmosferă microaerofilică – 5% oxigen, 5 – 10% bioxid de carbon, 85% azot şi umiditate de aproape 98% (51). Bacteria moare când este expusă la atmosferă de 21% oxigen sau în condiţii anaerobe. Toxicitatea oxigenului pentru bacteriile microaerofile nu este clară. Conversia oxigenului în radicali anionici superoxizi (OH^-, H_2O_2, O^-_2) care interferează cu metabolismul bacteriei ar putea explica cel puţin în parte „intoleranţa" bacteriei la concentraţii crescute de oxigen (52). Pentru a se proteja, bacteriile produc enzime ca: superoxid dismutaza, catalaza şi peroxidaza. Protecţia prin acest mecanism nu este încă bine cunoscută. Helicobacter pylori prezintă în cadrul „echipamentului" său enzimatic superoxid dismutază şi catalază.

Temperatura din mediu pentru cultivarea Helicobacter pylori a fost un alt parametru căutat de biologi. După multe încercări s-a observat că Helicobacter pylori se dezvoltă la temperaturile: 30, 32, 34, 37 şi 39°C (37). Temperatura optimă pentru bacterie este de 37°C. Nu se dezvoltă sub 27°C şi la peste 40°C.

Îngheţată la – 70° C, Helicobacter pylori poate fi stocată şi rămâne viabilă peste 2 ani (53).

Ph-ul din mediul de cultură necesar dezvoltării bacteriei variază între 5,5 şi 8,5, cu un nivel optim la 6,9 – 8 (37, 54). Odată identificaţi aceşti parametri pe care trebuie să-i îndeplinească un mediu de cultură, s-a trecut la cultivarea şi izolarea Helicobacter pylori. Din moment ce în cultură Helicobacter pylori ia adeseori o formă cocoidă (expresia unor condiţii nefavorabile de creştere), înseamnă că încă nu dispunem de un mediu care să ofere condiţiile naturale de creştere.

Ca şi în cazul altor specii bacteriene, pentru cultivarea Helicobacter pylori se utilizează medii de cultură solide şi lichide. Iniţial s-au folosit medii neselective, ceea ce explică rata scăzută a identificării bacteriei. În laboratoarele de microbiologie se foloseşte curent aşa-zisul selectiv pentru Helicobacter pylori (Helicobacter-selective medium). Acesta conţine: extract de creier şi inimă, agar 5 g/l, extract de drojdie de bere, 15% sânge de oaie, vancomicină 6 mg/l, acid nalidixic 20 mg/l şi amfotericină B 2 mg/l (55).

Mediul solid de cultură. În prezent se cunoaşte o mare varietate de medii solide pentru cultura Helicobacter pylori. Constituenţii de bază sunt: agarul şi sângele (provenit de la specii diferite de animale) la care se adaugă diferite „aditive". Se preferă sângele de cal şi de oaie. Rezultate mai bune se obţin cu sângele integral decât cu sângele hemolizat (51).

Sângele conține catalază, superoxid dismutază și peroxidază și acționează probabil ca agent detoxifiant. Alți autori folosesc medii selective, ca: mediul Skirrow, Marshall (37).

Mediul agar-chocolată suplimentat cu extract din drojdie de bere, hemoglobină sau hemină, este de asemenea folosit pentru cultivarea Helicobacter pylori.

Pe mediul solid, în atmosferă microaerofilă, Helicobacter pylori se dezvoltă după o perioadă de incubație de 3–4 zile. Apare sub forma unor colonii translucide, aproximativ 1 mm diametru, de culoare gri-cenușiu, cu o ușoară hemoliză a sângelui din jur. Prin adausul de clorură de triphenil-tetrazolium 0,4% la mediul solid selectiv, se obțin colonii de Helicobacter pylori foarte mici și colorate galben-auriu (55). Nici o altă bacterie testată nu produce o astfel de pigmentație.

În condiții de hipo sau aclorhidrie, stomacul poate fi populat și cu alte microorganisme. În momentul introducerii endoscopului în stomac, acesta se contaminează cu flora bucofaringiană. Cu toate măsurile de sterilizare ce se iau, fragmentul de mucoasă gastrică biopsiat poate fi contaminat în timpul retragerii prin canalul de biopsie al gastroscopului. Aproape 70% din biopsiile gastrice sunt contaminate cu alte microorganisme (57).

Pentru a preveni suprainfecția și a inhiba dezvoltarea altor bacterii, la mediul de cultură se adaugă unele antibacteriene față de care Helicobacter pylori este rezistent. Dintre acestea sunt de reținut: acidul nalidixic 10 μg/ ml, trimethoprim 5 μg/ml, vancomicina 3 μg/ml, amfotericina 2 μg/ml (37). Aceste antibacteriene conferă selectivitate mediului de cultură pentru Helicobacter pylori.

Reînsământarea bacteriei în vederea testării sensibilității, se face pe alte medii solide, ca: agar Müller-Hinton; agar Wilkins-Chalgreen; agar Isosensitest (39).

Într-un studiu ce a urmărit izolarea bacteriei pe trei medii de cultură (agar cu sânge; Skirraw; Marshall) se constată un procent inegal de identificare a bacteriei: 37,5%, 53,8%, respectiv 52,5 % (37). În alte studii, rata detectării Helicobacter pylori pe medii selective este de 94%, iar pe cele neselective 77% (57). Prin aceste rezultate se demonstrează avantajul mediilor selective de cultură.

Mediul lichid de cultură. Cultura Helicobacter pylori pe mediu lichid presupune respectarea unor condiții esențiale pentru asigurarea unei atmosfere microaerofile în toată masa mediului. În acest sens, se folosesc volume mici și dispersate pe o suprafață mare care să interfereze uniform cu atmosfera microaerofilă (54).

Principalele medii de cultură lichide folosite pentru Helicobacter pylori sunt: bulion (inimă-creier), cu 10% ser de cal și 0,25% extract de drojdie de bere; bulion pentru brucella cu 1–10% ser de vițel sau 5% ser de cal; bulion nutritiv cu 0,25% extract din drojdie de bere și 5% ser de cal; bulion Müller-Hinton cu 10% ser de vițel etc. (54, 56). Și în cazul mediului lichid, pentru a permite dezvoltarea Helicobacter pylori și a preveni contaminarea cu alte microorganisme, se adaugă antibiotice față de care bacteria este rezistentă. Se folosesc aceleași antibiotice ca și în cazul mediilor solide. În mediile de cultură cu sânge uman, Helicobacter pylori nu se dezvoltă (56).

V. PARTICULARITĂŢILE ENZIMATICE ALE BACTERIEI HELICOBACTRE PYLORI

Fiecare gen şi specie de bacterii au un anumit „profil" enzimatic. Studiul enzimelor prezintă importanţă diagnostică şi patogenetică. Cunoscând acţiunea enzimelor asupra unui substrat, se pot concepe tehnici de diagnostic.

Helicobacter pylori, deşi este recent descoperită, a fost amplu cercetată din punct de vedere enzimatic. Au fost studiate aproximativ 44 enzime (47).

1. UREAZA

Ureaza este larg răspândită în regnul vegetal. Numeroase bacterii conţin urează: proteus, Yersinia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, pseudomonas aeruginosa, stafilococ, streptococ, bordetella, moraxella, pasteurela, mycobacterium, brucella, haemophilus influenze şi parainfluenze etc. Prezenţa ureazei în stomac la animal este cunoscută încă din 1924, dar numai în 1968 s-a precizat originea bacteriană (10). În 1984 s-a demonstrat că Helicobacter pylori are o puternică activitate ureazică (59). În cercetările noastre am remarcat că sucul gastric are activitatea ureazică şi la bolnavii cu Helicobacter pylori absentă (Tabelul IV).

Tabelul IV

Activitatea ureazică a sucului gastric (media ± D.S.) (61)

Bolile gastrice şi duodenale	Nr. de bolnavi	Ureaza (µmol/min/litru)
Ulcer gastric		
Helicobacter pylori +	33	1,003 ± 1,774
Helicobacter pylori –	8	1,339 ± 1,798
Ulcer doudenal		
Helicobacter pylori +	34	0,688 ± 1,192
Helicobacter pylori –	4	0,425 ± 0,417
Gastrită		
Helicobacter pylori +	31	2,294 ± 2,753
Helicobacter pylori –	13	1,837 ± 2,200
Bulbită		
Helicobacter pylori +	11	1,087 ± 0,937
Helicobacter pylori –	3	1,202 ± 2,699
Stomac rezecat		
Helicobacter pylori +	10	0,749 ± 0,672
Helicobacter pylori –	4	4,052 ± 5,459
Total		
Helicobacter pylori +	119	1,235 ± 1,832
Helicobacter pylori –	32	1,754 ± 2,483

Rezultatele noastre confirmă prezenţa ureazei şi la alte bacterii, iar sucul gastric nu poate fi utilizat pentru diagnostic prin testul ureazei. În condiţiile stomacului rezecat, unde se realizează aclorhidrie, activitatea ureazică a sucului gastric este mai mare (Tabelul IV),

Scanned with OKEN Scanner

dovadă indirectă a existenței altor microorganisme ce conțin urează (61). Astăzi se acceptă că ureaza este cea mai caracteristică trăsătură biochimică și care dă „personalitatea" bacteriei Helicobacter pylori. Enzima a fost studiată atât din perspectivă patogenetică, cât și diagnostică.

Ureaza are 550 KDa, este o metaloenzimă, prezentă în celulă (citosol) și la suprafața bacteriei, necesită Ni^{++} pentru a deveni activă și a hidroliza ureea (60). Activ metabolic par a fi două subunități: una de 240 KDa și alta de 120 KDa.

Substratul ureazei este ureea. Ureaza hidrolizează ureea după următoarea reacție (fig. 3).

Concentrația ureei din sucul gastric reprezintă aproximativ jumătate din cea serică (194). Mucoasa gastrică normală se comportă ca o barieră ce previne stabilirea unui echilibru între ureea serică și cea din sucul gastric. Este important acest fenomen, întrucât Helicobacter pylori nu are acces la cantități mari de uree, decât la cele secretate de mucoasa gastrică. Cantitatea de amoniac rezultată este echivalentă cu ureea hidrolizată. Este totuși posibil ca prin modificarea permeabilității mucoasei gastrice să crească concentrația de uree din sucul gastric, iar amoniacul în cantități echivalente să ajungă în sânge (194). În felul acesta s-ar putea explica hiperamoniemia, zisă esențială, descrisă cu ani în urmă.

Ureea din sucul gastric, pentru a fi hidrolizată, trebuie să difuzeze prin stratul de mucus (ce are o grosime de 500 μm) la suprafața epiteliului gastric, unde sunt localizate (prin aderare) bacteriile. Rata de difuziune a ureii prin stratul de mucus este 4×10^{-10} mol/cm^2/secundă (194). Activitatea ureazică este mult mai mare decât substratul de uree oferit. Difuziunea prin stratul de mucus este un factor ce limitează hidroliza ureei de Helicobacter pylori.

După eradicarea infecției, nivelul ureei din sucul gastric crește, iar cel al amoniacului scade (195). Modificarea celor doi constituenți reprezintă încă o dovadă a participării Helicobacter pylori la hidroliza ureei. În cercetările noastre, înainte de tratament cu antibiotice ureea a fost 1,8 ± 0,3 mmol/l, iar după eradicarea infecției a crescut la 3,0 ± 1,0 mmol/l. (195). Amoniacul se comportă invers. Înainte de tratament a avut valoarea de 1,2 ± 0,4 mmol/l, iar după eradicarea infecției de 0,5 ± 0,2 mmol/l.

Într-o cercetare mai recentă se arată că Helicobacter pylori poate genera bicarbonat, amoniu și consumă ionul de hidrogen prin acceptarea ionului de amoniu (73), conform reacției următoare:

$$\begin{matrix} NH_2 \searrow \\ NH_2 \nearrow \end{matrix} C=O + 2\,H_2O + H^+ \xrightarrow{\text{ureaza}} 2\,NH_4 + HCO_3$$

Amoniul este folosit de bacterie ca sursă de azot pentru sinteza proteinelor. Amoniacul inhibă ciclul acizilor tricarboxilici. Prin acceptarea H^+ de către amoniu s-ar putea explica hipoclorhidria la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori. Activitatea ureazică se apreciază prin determinarea cantității de amoniac și bioxid de carbon. Amoniacul rezultat prin hidroliza ureei creează un microclimat alcalin în jurul bacteriei, care permite supraviețuirea la pH de 1,5 (63).

Helicobacter pylori are o activitate ureazică mult mai mare decât alte bacterii; exemplu: proteus vulgaris are 5,2 ± 2,6 μmol/min/mg proteină, iar Helicobacter pylori 36 ± 28 μmol/min/mg proteină (62). Greutatea moleculară crescută a ureazei, conferă enzimei o mare antigenitate.

Aplicații practice. Activitatea ureazică crescută este folosită pentru un test diagnostic rapid din materialul bioptic. Prin dozarea bioxidului de carbon marcat cu C^{13} sau C^{14} din aerul expirat, s-au pus la punct tehnici respiratorii de diagnostic. Tratamentul cu inhibitori ai ureazei nu s-a dovedit suficient pentru eradicarea infecției.

Scanned with OKEN Scanner

2. FOSFATAZA ALCALINĂ (FA)

Fosfataza alcalină este o esterază prezentă în structura bacteriei Helicobacter pylori şi are ca substrat monoesteri fosfat. Activitatea catalitică optimă este la pH alcalin de unde vine şi numele de fosfatază alcalină. Prin hidroliza esterului monofosfat rezultă fosfat anorganic. Fosfataza alcalină este prezentă şi la unele specii din genul Campylobacter.

3. CATALAZA

Este o enzimă cu o greutate moleculară de 200 KDa, conţine fier, localizată în citocromii bacteriei. Catalizează reacţia de detoxifiere a H_2O_2 după formula $2\,H_2O_2 \xrightarrow{catalaza} 2\,H_2O + O_2$. Helicobacter pylori este catalazo-pozitivă. Enzima a fost identificată şi extracelular (64). Protejează bacteria de a fi fagocitată de polimorfonucleare neutrofile. Probabil aşa se explică de ce Helocobacter pylori se găseşte foarte rar fagocitată de polimorfonucleare neutrofile. În doză terapeutică, bismutul inhibă activitatea catalazei.

4. OXIDAZE

Lanţul respirator al bacteriilor conţine citocromi, care de fapt sunt proteine ce conţin fier (porfirine). Citocromul terminal transferă electronii de pe molecula de oxigen şi este numit citocrom-oxidază. În laborator, pentru determinarea citocrom-oxidazei se utilizează aşa-zisul test al oxidazei. Helicobacter pylori este oxidazo pozitivă.

5. ALCOOL DEHIDROGENAZA

Recent s-a observat că Helicobacter pylori posedă activitate alcool dehidrogenazică. S-a demonstrat că bacteria poate produce alcool prin fermentaţie, iar dacă este incubată în soluţie de alcool produce acetaldehidă (66). Din aceste rezultate se desprinde concluzia că alcool dehidrogenaza din Helicobacter pylori poate cataliza reacţia de fermentaţie a glucozei sau a altor substrate. Prin acest mecanism se obţine energia necesară bacteriei în condiţii microaerofile. Dacă Helicobacter pylori produce acetaldehida în prezenţa alcoolului (endogen sau exogen), atunci patogenitatea bacteriei se poate explica şi prin acest mecanism.

6. FOSFOLIPAZA A_2

Glicoproteinele şi fosfolipidele au rol protector asupra epiteliului gastric. Helicobacter pylori posedă cantităţi mari de fosfolipază A_2 şi C (67). Enzima este localizată preponderent în membrana bacteriei. În cantităţi mici, a fost identificată şi intracitoplasmatic. Enzima hidrolizează fosfolipidele mucoasei gastrice, ca mecanism patogenetic al bacteriei. Dacă în stomac, prin reflux ajunge lecitina biliară, fosfolipaza A_2 o hidrolizează în lizolecitină, substanţă cu un puternic potenţial toxic celular (68). Fosfolipaza C este o metaloenzimă ce poate fi inhibată de EDTA. Ionii bivalenţi (Ca, Mg, Zn) activează enzima (380).

Prin studii in vitro s-a demonstrat că prin fosfolipaza A_2 şi C bacteria modifică hidrofobicitatea stratului de fosfolipide.

Din extractul bacterian s-a izolat şi o substanţă cu activitate lipolitică (lipază) ce degradează trigliceridele (72). Efectul lipolitic este inhibat de *Sofalcone*, medicament antiulceros. Efectul maxim al celor două enzime (lipaza şi fosfolipaza) se validează la temperatura de 37°C şi pH-ul de 7 – 7,4 (72).

În extractul bacteriei Helicobacter pylori s-au identificat şapte esteraze ce acţionează asupra acizilor graşi cu 4 – 12 atomi de carbon (39).

7. GAMA GLUTAMYL TRANSPEPTIDAZA (gama GT)

Numită şi gama-glutamyltransferaza, enzima este prezentă în celulele epiteliale. Helicobacter pylori s-a dovedit a avea o puternică activitate enzimatică. Enzima este prezentă şi la alte bacterii (69) şi are funcţia de a transfera aminoacizii pe diverse peptide. Nu se ştie încă dacă conferă patogenitate bacteriei.

8. PROTEAZE

Prin studii experimentale s-a dovedit că Helicobacter pylori posedă un bogat echipament proteazic de tip endopeptidaze şi o activitate mai redusă a glicozil hidrolazelor (70). Există şi cercetări ce nu confirmă prezenţa proteazelor în profilul enzimatic al bacteriei (71).

Aminopeptidazele completează „echipamentul" enzimatic al bacteriei. Din 56 aminopeptidaze testate, la Helicoabcter pylori s-au identificat 20 (39).

Dezoxiribonucleaza este o endonuclează ce hidrolizează ADN-ul. Este prezentă la mai multe specii bacteriene, dar şi la Helicobacter pylori.

S-au mai testat: nitrat reductaza, hipuricaza etc., dar care nu au putut fi identificate la Helicobacter pylori.

Din prezentarea acestui capitol rezultă că Helicobacter pylori este o bacterie cu o „zestre" enzimatică complexă. Implicaţiile diagnostice, patogenetice şi terapeutice se vor discuta în capitolele următoare.

Prin analiza profilului enzimatic, bacteria se poate diferenţia de speciile din genul Campylobacter (Tabelul V).

Tabelul V

Enzimele folosite pentru diferenţierea Helicobacter pylori de speciile din genul Campylobacter (74).

Specia	Ureaza	Gama GT	F.A.	Oxidaza	Catalaza	Nitrat reductaza	Hipuricaza
Helicobacter pylori	+	+	+	+	+	–	–
Campylobacter jejuni	–	V	+	+	+	+	+
Campylobacter doylei	–	+	+	+	V	–	+
Campylobacter coli	–	–	+	+	+	+	–
Campylobacter laridis	–	V	–	+	+	+	–
Campylobacter UPTC	+	–	–	+	+	+	–
Campylobacter fetus	–	–	–	+	+	+	–
Campylobacter hyointestinalis	–	–	+	+	+	+	–
Campylobacter sputorum	–	–	–	+	–	+	–
Campylobacter concisus	–	–	+	+	–	+	–
Campylobacter upsaliensis	–	V	+	+	–	+	–

V = variabil

După cum se vede în tabelul V, „constelaţia" enzimatică a Helicobacter pylori este distinctă de a tuturor speciilor din genul Campylobacter şi care îi conferă anumite particularităţi patogenetice.

Scanned with OKEN Scanner

VI. RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI LA INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

Infecţia cu Helicobacter pylori are ca şi consecinţă inflamaţia acută sau cronică – gastrita, mai frecvent antrală. Sistemul imun al gazdei infectate reacţionează declanşând mecanismele de apărare locale şi sistemice.

1. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC SISTEMIC

Anticorpii anti Helicobacter pylori prezenţi în serul bolnavilor infectaţi sunt expresia răspunsului sistemic umoral. Nivelul seric al IgG şi IgA atinge valori semnificative la bolnavii cu gastrită Helicobacter pylori pozitivă (76, 77, 78). Există cercetări prin care se demonstrează că în infecţia cu Helicobacter pylori, pe lângă anticorpii din clasa IgG şi IgA apar şi anticorpi de tip IgM, ultimii numai la 46% din bolnavi (83). IgM nu se corelează cu prezenţa gastritei şi a Helicobacter pylori, motiv pentru care nu este considerată un anticorp specific. Titrul înalt al anticorpilor din clasa IgG poate apare şi ca expresie a unei reacţii încrucişate cu unele specii de Campylobacter (jejuni, coli) (83). Într-un studiu experimental pe animal, folosindu-se antigen Helicobacter pylori extras cu acid glicinic se susţine că nu apar anticorpi care să dea reacţii încrucişate cu Campylobacter jejuni sau Campylobacter coli (84). Extractul bacterian obţinut cu acidul glicinic oferă rezultate foarte bune pentru studiul serologic al Helicobacter pylori (84).

După dispariţia procesului inflamator (gastritic), anticorpii se menţin încă la un titru ridicat timp de peste un an (76). Acest rezultat conduce la ipoteza că Helicobacter pylori poate persista în mucoasa gastrică timp îndelungat, fără a avea o expresie histologică şi clinică. O altă explicaţie ar fi reinfecţia dar fără a realiza tabloul clinic al unei suferinţe gastrice. După eradicarea infecţiei, nivelul seric al anticorpilor scade în câteva luni (78).

Incidenţa şi titrul anticorpilor anti Helicobacter pylori cresc cu vârsta, astfel că după 60 de ani peste 50% din populaţie are anticorpi (76, 77, 83). La copiii sănătoşi, titrul anticorpilor anti Helicobacter pylori este mai scăzut decât la adulţii sănătoşi (80). Este posibil ca în timpul vieţii adulţii să treacă prin mai multe reinfecţii.

Anticorpii pot fi identificaţi la un titru mai scăzut şi la pacienţii cu testele de diagnostic de infecţie cu Helicobacter pylori negative.

Există o corelaţie între nivelul seric al anticorpilor anti Helicobacter pylori şi severitatea leziunilor gastritice antrale, corelaţie ce nu poate fi extinsă la corpul şi fundusul gastric (79, 83). În 95% din cazuri, titrul înalt al IgG se corelează cu leziunile gastritice (83).

Noi am dozat cantitativ imunoglobinele serice (IgG, IgA şi IgM) la bolnavii cu suferinţe gastrice cu Helicobacter pylori pozitive şi negative, dar nu am constatat modificări semnificative între loturi (Tabelul VI).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI

Nivelul seric al imunoglobulinelor la bolnavii cu suferințe gastrice și infectați cu Helicobacter pylori (media ± DS)

BOALA	Nr. bolnavi	IgG	IgA	IgM
Ulcer gastric				
Helicobacter pylori +	16	163,81 ± 51,63	159,00 ± 56,73	176,75 ± 66,86
Helicobacter pylori –	7	151,42 ± 45,21	142,42 ± 45,62	151,42 ± 51,13
Ulcer duodenal				
Helicobacter pylori +	22	154,04 ± 63,82	126,50 ± 52,95	173,00 ± 89,51
Helicobacter pylori –	4	177,25 ± 76,47	146,25 ± 77,57	193,75 ± 97,17
Stomac rezecat				
Helicobacter pylori +	4	117,75 ± 25,73	115,75 ± 19,09	153,50 ± 51,64
Helicobacter pylori –	8	154,00 ± 57,18	174,00 ± 66,96	197,75 ± 49,13
Gastrită				
Helicobacter pylori +	10	161,00 ± 51,51	161,30 ± 49,73	185,30 ± 79,50
Helicobacter pylori –	12	169,00 ± 54,88	150,08 ± 20,00	180,50 ± 20,00
Bulbită				
Helicobacter pylori +	5	129,39 ± 39,53	130,00 ± 53,75	179,60 ± 71,96
Helicobacter pylori –	3	128,33 ± 57,92	105,33 ± 27,40	89,66 ± 14,20
Total				
Helicobacter pylori +	57	153,42 ± 56,04	141,63 ± 56,08	169,85 ± 78,16
Helicobacter pylori –	34	159,23 ± 58.41	151,17 ± 60,78	171,23 ± 62,01

Rezultatele noastre nu contrazic pe cele din literatură. În studiile anterioare la care ne-am referit, s-au determinat IgG și IgA specifice față de antigenul Helicobacter pylori. Din perspectiva rezultatelor noastre, putem spune că bacteria nu determină o perturbare a raportului cantitativ dintre cele trei clase de imunoglobuline serice.

2. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC CELULAR

În ciuda creșterii titrului de anticorpi anti Helicobacter pylori, un bolnav poate realiza mai multe reinfecții în cursul vieții, cu expresie clinică, fără să fie protejat de imunitatea dobândită la infecțiile anterioare. Fenomenul poate reflecta un deficit al imunității celulare. În acest sens există mai multe studii. O cercetare recentă demonstrează că la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori există o reducere semnificativă a ratei proliferării celulelor mononucleare sanguine, ca răspuns la antigenul bacterian (81). Aceste rezultate indică un răspuns deficitar al celulelor T sanguine la un stimul antigenic de tipul Helicobacter pylori. Fenomenul ar putea reflecta o supresie antigen-specifică a celulelor T (81). De asemenea, s-a demonstrat că gama-interferonul și factorul de necroză alfa-tumoral, produse de celulele mononucleare din sângele periferic, sunt semnificativ scăzute la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori. Astfel, factorul de necroză alfa-tumoral atinge titrul de 619 ± 40pg/ml la persoanele infectate și de 754 ± 24pg/ml la cele neinfectate, iar gama-interferonul 15,5 ± 3,0 pg/mg, respectiv 25,0 ± 3,8 pg/mg proteină (82).

O problemă neelucidată încă este titrul ridicat de anticorpi Helicobacter pylori din clasa IgG la bolnavii cu pancreatită acută. Într-un studiu din 1989, la 86% din bolnavii cu pancreatită acută s-a găsit un titru ridicat al anticorpilor anti Helicobater pylori (83).

Scanned with OKEN Scanner

3. RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC LOCAL

În condiții fiziologice, stomacul este protejat de infecția bacteriană prin diferite mecanisme: aciditatea gastrică, stratul de mucus, lizozimul și IgA. În condițiile dezvoltării gastritei cronice s-a observat creșterea secreției de lizozim, lactoferină și IgA. La bolnavii infectați cu Helicobacter pylori, mucoasa gastrică este infiltrată cu celule macrofage (85).

Interleukina-8 are rol chemotactic și de activare a neutrofilului. Prin studii in vitro s-a demonstrat că mucoasa gastrică normală secretă interleukină-8. La bolnavii infectați cu Helicobacter pylori crește secreția de interleukină-8 în epiteliul gastric, endoteliul vascular, nodulii limfoizi din antru, și duoden în zonele cu metaplazie gastrică (86). Aceste rezultate converg spre ipoteza că bacteria stimulează expresia gastrică a interleukinei-8 (86). Creșterea nivelului secretor al interleukinei-8 din mucoasă în prezența bacteriei Helicobacter pylori se corelează cu inflamația acută (infiltrația cu polimorfonucleare neutrofile). Deci interleukina-8 pare că are rolul de a media infiltrarea cu neutrofile a mucoasei la bolnavii infectați (87). În cazurile rezistente la tratamentul cu antibiotice, infiltratul inflamator local este dominat de celulele T CD_2. După tratament și eradicarea infecției se reduce semnificativ celularitatea din lamina proprie a mucoasei (88).

Foliculii limfoizi sunt prezenți în intestinul subțire și gros (la persoanele sănătoase) și sunt absenți în peretele gastric. În gastrita medie cu Helicobacter pylori pozitivă, foliculii limfoizi apar la 22% din cazuri, gastrita moderată 53%, iar în cea severă 62% (89). Prezența foliculilor limfoizi din antru se corelează și cu gradul de activitate al gastritei (numărul de celule polimorfonucleare neutrofile). În absența neutrofilelor, foliculii limfoizi interesează numai 8,6% din bolnavi. Când apare metaplazia intestinală foliculii limfoizi interesează 63% din bolnavi (89). Prezența foliculilor limfoizi se corelează și cu gradul de colonizare cu Helicobacter pylori (numărul de bacterii/unitatea de volum) (89). Surprinzător că în cazurile cu un număr extrem de mare de neutrofile există tendința de a scădea numărul foliculilor limfoizi. Probabil în aceste cazuri colonizarea maximă s-a realizat într-o perioadă scurtă și nu a fost timp suficient pentru dezvoltarea foliculilor. Corelarea mai frecventă a foliculilor limfoizi cu metaplazia intestinală este consecința colonizării prelungite a stomacului cu Helicobater pylori. De subliniat că bacteria nu s-a evidențiat în zonele cu metaplazie intestinală. Proliferarea foliculilor limfoizi în mucoasa gastrică este mai probabil expresia răspunsului imun celular local la infecția cu Helicobater pylori (89).

Prin tehnica imunoperoxidazei s-a observat că în mucoasa gastrică anticorpii din clasa IgA și IgG sunt adsorbiți pe suprafața bacteriei (90). IgA dimeric este principala clasă de anticorpi prezenți în sucul gastric. Este secretată local, în lamina proprie a mucoasei, de celulele plasmocite și transportată spre lumen cu ajutorul componentei secretorii. Acest mecanism secretor, aparent este inactiv în stomacul normal, dar a fost dovedit în gastrită, concomitent cu secreția de lizozim și lactoferină. Secreția de IgG și IgM apare numai în condițiile unor procese inflamatorii acute – gastrită activă. IgA protejează mucoasa gastrică interferând cu aderarea bacteriei la suprafața epiteliului. Anticorpii din clasa IgA sunt prezenți pe suprafața mucoasei gastrice în toate cazurile cu gastrită activă și Helicobacter pylori pozitiv (90). În gastrita cronică inactivă și la persoanele sănătoase, anticorpii anti Helicobacter pylori de tip IgA au fost identificați pe suprafața epiteliului în 60% din cazuri și mai puțin în criptele gastrice (90). Anticorpii din clasa IgG și IgM au fost evidențiați pe suprafața epiteliului gastric în 86% din cazurile cu gastrită activă. Sunt mai rar prezenți în criptele gastrice. Distribuția anticorpilor în mucoasa gastrică la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori este redată în Fig. 4.

Răspunsul imunologic (sistemic şi local) şi reacţia inflamatorie masivă din mucoasa gastrică, reflectă efortul organismului de a elimina bacteria. Prin eradicarea infecţiei, aceste modificări sunt reversibile dar reapar odată cu o nouă reinfecţie. La o parte din bolnavi, bacteria este eliminată spontan.

Detectarea unui titru crescut de anticorpi anti Helicobacter pylori poate avea două semnificaţii: a) infecţia activă cu corespondent histologic (gastrita); b) Helicobacter pylori este absent din mucoasa gastrică, dar bolnavul a trecut recent printr-un episod infecţios.

Descifrarea răspunsului imunologic al gazdei la antigenele Helicobacter pylori are cel puţin două consecinţe: a) perfectarea unor tehnici de diagnostic care să permită efectuarea de studii epidemiologice; b) identificarea unor mecanisme patogenetice care să explice cel puţin în parte leziunile gastrice. Ambele aspecte vor fi dezvoltate în capitolele următoare.

Scanned with OKEN Scanner

VII. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Astăzi Helicobacter pylori este acceptată ca principală cauză a bolilor gastrice și duodenale (gastrita, duodenita, ulcerul duodenal, ulcerul gastric și chiar cancerul gastric). Deși recent descoperită, bacteria se „bucură" de atenția cercetătorilor de pe toate meridianele. În prezent există studii clinice și experimentale aproape în toate țările.

Sursa de infecție. Singura sursă de infecție acceptată astăzi este omul infectat (bolnav sau purtător asimptomatic). Există cercetări prin care se discută și animalul ca posibilă sursă de infecție. Astfel într-un abator din Anglia s-a observat că muncitorii care vin direct în contact cu preparatele de carne au un titru ridicat al anticorpilor față de Helicobacter pylori (91). Nivelul crescut al anticorpilor serici se corelează cu gastrita antrală (91). Într-un studiu și mai recent s-a demonstrat că gastrita produsă de așa-zisa Gastrospirillum hominis apare la 72% din pacienții care au venit în contact cu diferite animale: câine 72%, pisici 42%, păsări 20%, porc 20%, animale exotice 1,74% etc. (92). Această analiză sugerează că agentul etiologic al gastritei poate fi transmis de la animal. Există studii ce raportează incidența infecției cu Helicobacter pylori de 93% la porc și 87 % la iepure (216).

Incidența crescută a infecției cu Helicobacter pylori în unele țări musulmane unde nu se consumă carne de porc, ar exclude această sursă de infecție (105).

Într-un alt studiu se demonstrează statistic că incidența infecției cu Helicobacter pylori variază în funcție de profesie (Tabelul VII).

Tabelul VII

Seropozitivitatea pentru Helicobacter pylori în funcție de profesie (106)

Profesia	Nr. pozitivi/Total	%
Crescători de porci	9/68	13
Muncitori din lăptării	4/20	20
Inspectori din industria cărnii	3/18	17
Personal din serviciile de deratizare	3/14	21
Chirurgi veterinari	8/18	44
Muncitori din industria cărnii	33/80	41

Apa infectată poate constitui o altă sursă de infecție. În Peru s-a demonstrat asocierea între infecția cu Helicobacter pylori și sursa de apă. În apa de râu bacteria poate supraviețui cel puțin o săptămână, iar forma cocoidă până la peste un an (93).

Helicobacter-like au fost izolate de la maimuțe (Macaca hemestrina), o specie de nevăstuică etc. Aceasta nu explică răspândirea infecției pe tot globul și interesarea tuturor raselor și a claselor sociale, deși cu incidență diferită.

Prezența unor bacterii Helicobacter-like la animale aduce în discuție posibilitatea existenței unui al doilea rezervor natural pentru Helicobacter pylori – animalul. Cercetările în acest sens nu sunt încă concludente. Sintetizând studiile de până acum, putem afirma

Scanned with OKEN Scanner

că există trei surse de infecție: a) omul, cu posibilitatea transmiterii fecal-orală a infecției; b) mediul infectat; c) animalele.

Calea de transmitere. Calea orală pare singura posibilitate de transmitere a infecției. Pentru această cale pledează şi transmiterea infecției prin apa de băut (93). Transmiterea iatrogenă prin instrumentele medicale este bine documentată. Astfel în timpul gastroscopiei, pH-metriei, sondajelor gastrice, bacteria se poate transmite de la un bolnav la altul dacă nu se respectă regulile de sterilizare a instrumentarului.

Personalul medical care vine în contact cu secrețiile digestive este expus mai frecvent la infecția cu Helicobacter pylori. Într-un studiu pe 33 gastroenterologi, Helicobacter pylori a fost diagnosticat în 51 % din cazuri şi numai la 28 % la medicii de medicină generală (96).

Identificarea bacteriei în cavitatea bucală (deşi rară) constituie un argument în favoarea transmiterii orale (58).

1. INFECȚIA INTRAFAMILIALĂ

Intrafamilial, bacteria poate fi transmisă între membrii familiei. Într-o cercetare efectuată în Clinica Medicală III Cluj pe 10 familii cu manifestări dispeptice, se constată prezența bacteriei la mai mulți membri din familie (Tabelul VIII).

Tabelul VIII

Infecția intrafamilială cu Helicobacter pylori

Membrii familiei		Helicobater pylori
1	soț	+
	soție	+
	copil	+
2	soț	+
	soție	+
	copil	nu s-a determinat, dar prezintă manifestări dispeptice
3	soț	–
	soție	+
4	soț	–
	soție	–
5	soț	+
	soție	–
6	soț	+
	soție	+
	copil	+
7	soț	+
	soție	+
	copil	Nu s-a determinat, dar prezintă manifestări dispeptice
8	soț	–
	soție	+
9	soț	+
	soție	+
10	soț	+
	soție	+
	copii	2 copii, nu s-a determinat dar prezintă manifestări dispeptice

+ = Helicobacter pylori prezent (diagnostic testul ureazei)
– = Helicobacter pylori absent

Scanned with OKEN Scanner

Din cele zece familii studiate de noi, la 6 au fost infectaţi ambii soţi (60%), la 3 numai 1 (30%). La o familie ambii soţi erau negativi, deşi prezentau manifestări dispeptice. În 2 familii s-au studiat şi copii la care testul ureazei a fost pozitiv. Recent, un grup de cercetători italieni confirmă posibilitatea transmiterii intrafamiliale (94). Studiul nostru include 22 membrii de familie, Helicobacter pylori fiind identificată la 17 (77%). Într-un alt studiu ce include 10 familii cu 33 de membri, incidenţa infecţiei a fost găsită de 81% (27/33) (95). Incidenţa infecţiei intrafamiliale diferă de la o etnie la alta: 38% la anglo-saxoni, 67% la italieni, 87% la greci şi 90% la arabi (Carrek cit. de 96). Obiceiurile, tradiţiile specifice fiecărei etnii ar putea explica variabilitatea infecţiei intrafamilile. Prin analiza genomului s-a observat că de multe ori Helicobacter pylori izolat de la soţ diferă genetic de bacteria izolată de la soţie (98).

Condiţiile de viaţă intrafamiliale, dacă se extrapolează la colectivităţi ca: instituţii de handicapaţi mental, cămine etc., se constată posibilitatea transmiterii infecţiei între membrii acestora. La handicapaţii mental s-a observat o creştere a incidenţei infecţiei faţă de persoanele sănătoase (Tabelul IX).

Condiţiile de igienă din instituţiile respective explică incidenţa crescută a infecţiei Helicobacter pylori la această categorie de bolnavi. Totodată, aceste rezultate sunt şi o dovadă a transmiterii orale a infecţiei.

Tabelul IX

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori la bolnavii din instituţiile de handicapaţi mental (97).

Vârsta (ani)	Persoane de control (sănătoşi)	Handicapaţi mental
3 – 17	1/31 (3,2 %)	11/31 (35 %)
18 – 32	41/262 (15,6 %)	13/20 (66 %)
34 – 47	66/360 (18,3 %)	18/24 (75 %)
> 48	49/145 (33,8 %)	12/14 (86 %)
TOTAL	175/794 (19,7 %)	60/98 (61 %)

2. INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN POPULAŢIA GENERALĂ

Prin studii serologice retrospective şi prospective, s-a dovedit existenţa unui titru ridicat de anticorpi anti Helicobacter pylori la persoanele sănătoase sau cu alte boli decât gastrice şi duodenale. Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori variază de la un studiu la altul, în funcţie de metoda de diagnostic folosită. Pe 100 de subiecţi (sănătoşi), fără suferinţe digestive, s-a urmărit infecţia cu Helicobacter pylori prin două tehnici: a) serologică (s-a determinat titrul anticorpilor din clasa IgG); b) testul respirator (care este pozitiv numai în prezenţa bacteriei). Prin testul serologic incidenţa infecţiei a fost de 49%, iar prin testul respirator de numai 24% (101). Deci o proporţie substanţială de bolnavi care au fost infectaţi au eliminat spontan bacteria, sau după tratament antibacterian, probabil pentru altă suferinţă.

La persoanele sănătoase, incidenţa infecţiei variază şi în funcţie de grupul etnic. În SUA au fost găsiţi infectaţi 21 % din pacienţii studiaţi, în China 67%, Mexic 33% şi India 46% (100). La rasa neagră incidenţa infecţiei este de 70%, iar la albi de numai 34% (99). Nu există o explicaţie a acestei diferenţe atât de mari. Se discută factorii socio-economici, genetici, dar nu există încă argumente certe. Într-adevăr, gastrita este mai frecventă la populaţia cu un nivel socioeconomic mai scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un studiu efectuat în Anglia se demonstrează că la persoanele ce aparţin claselor sociale cu un nivel de trai ridicat, incidenţa infecţiei este de numai 11%, dar creşte de 5 ori, la 57,9%, la categoriile sociale cu un nivel de trai scăzut (102). Aceste diferenţe interesează mai ales vârsta de 30–35 de ani. După vârsta de 50 de ani seroprevalenţa anticorpilor anti Helicobacter pylori se egalizează la cele două categorii sociale (102). Anual, aproximativ 1% din populaţia globului contractează infecţia. La 50% din bolnavii infectaţi se realizează eradicarea spontană, iar 50% rămân purtători (104). O treime din cei infectaţi pot dezvolta ulcer gastric sau duodenal, altă treime dispepsie non-ulceroasă şi încă o treime rămân asimptomatici (104). În Franţa s-a dovedit că infecţia se realizează mai frecvent între 10 şi 30 de ani, dar mai mult de 75% au anticorpi anti Helicobacter pylori după această vârstă. Există cercetări în care se remarcă o tendinţă de scădere a titrului anticorpilor după vârsta de 60 de ani (105).

În cercetările noastre incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori la bolnavii cu diferite suferinţe gastro-duodenale este de 60,7% (15). De asemenea, am observat o tendinţă de variaţie sezonieră a incidenţei infecţiei la bolnavii cu manifestări dispeptice (Fig. 5). Se remarcă două maxime: primăvara şi toamna (Fig. 5), corespunzător activării mai frecvente a bolii ulceroase.

Într-un studiu serologic efectuat pe persoanele născute între anii 1900–1960 (pe seruri colectate între anii 1968–1969) se demonstrează că incidenţa este similară la cei născuţi în 1930–1939, 1940–1949 şi 1950–1959, dar scade semnificativ la cei mai în vârstă, născuţi în 1900–1910 (120).

Vârsta reprezintă un alt factor ce influenţează incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori (98–102) (Tabelul X).

La donatorii de sânge s-a observat că titrul anticorpilor anti Helicobacter pylori din clasa IgG creşte de asemenea cu vârsta: 18–25 de ani = 10%; 26–35 de ani = 31%; 36–45 de ani = 39%; 46–55 ani = 40%; 56–65 de ani = 60% (103).

Tabelul X

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în funcţie de vârstă (102)

Grupa de vârstă (ani)	Număr pacienţi	Pozitivi pentru Helicobacter pylori	
		Număr	%
30–34	106	31	29,3
35–39	81	33	40,7
40–44	87	43	49,4
45–49	62	45	72,6
50–54	84	56	66,7
55–59	68	44	64,7
60–64	42	29	69,1
65–69	131	79	60,3
70–75	88	66	75,0

În cercetările noastre (diagnostic stabilit prin testul ureazei) se confirmă creşterea incidenţei infecţiei cu vârsta (Fig. 6) dar se pare că aceasta scade după vârsta de 60 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Fumatul, alcoolul, antiinflamatoarele nu influenţează rata infecţiei cu Helicobacter pylori, dar efectul „gastroagresiv“ al acestora poate interfera cu al bacteriei.

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în populaţia generală variază foarte mult de la o ţară la alta. (Tabelul XI)

Tabelul XI

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în populaţia generală

Ţara	Nr. bolnavi	Incidenţă	Bibliografie
Uganda	47	85 %	108
Zimbabwe	29	82 %	108
Franţa	113	35 %	105
Vietnam	61	63 %	105
Algeria	42	80 %	105
Coasta de Fildeş	116	90 %	105
Suedia	117	49,7 %	109
Noua Zeelandă	92	25 %	106
S.U.A.	53	45 %	110
China	15	60 %	110
Anglia	607	20,6%	cit. 102
Finlanda	179	49–53%	cit. 102
Estonia de sud	1461	87%	111
Coreea	48	91%	112
Polonia	302	87%	113
Noua Caledonie	33	22%	114
Peru	86 257	70–90%	93
Australia aborigeni albi	 274 144	 0,7 % 14,6%	 107 107
Olanda (Amsterdam)	44	27%	25

Fenomenul se explică prin: a) sensibilitatea şi specificitatea testelor de diagnostic utilizate; b) modul de alegere a loturilor studiate; c) numărul de subiecţi cercetaţi. Procentele din tabel rămân însă o dovadă a răspândirii infecţiei cu Helicobacter pylori pe toate meridianele. Cifrele respective nu permit comparaţii între ţări, dat fiind relativitatea lor. Incidenţa infecţiei în ulcerul duodenal, ulcerul gastric, gastrită şi cancer va fi dezvoltată la capitolele respective.

3. INCIDENŢA INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI ÎN BOLI EXTRADIGESTIVE

Bacteria poate coloniza stomacul unor bolnavi cu suferinţe extradigestive sau sistemice, inducând manifestări dispeptice, care completează, agravează sau nu influenţează boala primară (asocierea întâmplătoare?).

Scanned with OKEN Scanner

3.1 Infecția cu Helicobacter pylori în unele boli hematologice

Hemofilia. Este o coagulopatie ce interesează 1/10 000 bărbați. Ulcerul duodenal este de 5 ori mai frecvent la această categorie de bolnavi față de populația generală. Pe un număr de 10 bolnavi cu hemofilie s-a urmărit incidența infecției cu Helicobacter pylori (116). La toți s-a constatat prezența bacteriei și a ulcerului duodenal. Hemoragia digestivă superioară, complicația ulcerului duodenal, are o evoluție severă și necesită cantități crescute de sânge. Helicobacter pylori poate reprezenta un risc pentru complicarea cu hemoragie a ulcerului duodenal. Testele invazive de diagnostic (gastroscopie, biopsie) prezintă risc major pentru hemofilici. Pentru depistarea infecției se preferă testul respirator cu C^{13} sau C^{14}.

Limfomul non-Hodgkinian. Pe un grup de 34 bolnavi cu limfoame non-Hodgkin bacteria a fost identificată la 50%, procent ce nu diferă semnificativ față de donatorii sănătoși de sânge (117). Chimioterapia cu citostatice nu influențează incidența infecției la bolnavii cu limfoame non-Hodgkin.

3.2 Infecția cu Helicobacter pylori în bolile hepatice difuze

La bolnavii cu hepatită acută virusală tip A, infecția cu Helicobacter pylori a fost diagnosticată la 97% din cazuri (118). Condițiile igienice nesatisfăcătoare care permit transmiterea hepatitei acute tip A explică și incidența crescută a infecției cu Helicobacter pylori. Hepatita cronică alcoolică se asociază cu infecția în 68,7% din cazuri, iar în cea de altă etiologie în 62,5%. O incidență crescută (77%) se întâlnește în gastropatia congestivă din ciroza hepatică (119). Aspecte patogenetice vor fi dezvoltate în capitolele următoare.

3.3 Infecția cu Helicobacter pylori în sindroamele imuno-deficitare

Imunodepresia are ca notă comună indiferent de cauză, suprainfecția cu bacterii saprofite care populează în condiții fiziologice diferite segmente ale tubului digestiv. Acestea devin patogene atunci când mijloacele de apărare locale și generale sunt perturbate.

Infecția cu Helicobacter pylori la bolnavii iradiați și cu transplant de măduvă este practic absentă. Din 276 bolnavi infecția a fost diagnosticată prin testul ureazei numai la un caz (121). Tratamentul prelungit cu antibiotice în diferite combinații ar putea explica acest fenomen.

Incidența infecției la bolnavii infectați cu HIV (Human Immuno-Deficiency Virus) este comparabilă cu a populației HIV negative. În mai multe cercetări se constată că aceasta variază între 17–55% (122, 123). În fazele finale ale bolii, incidența scade, probabil datorită tratamentului cu antibiotice pentru infecțiile cu alți germeni (123).

3.4. Infecția cu Helicobacter pylori la bolnavii cu insuficiență renală cronică

În insuficiența renală cronică, ureea serică depășește mult valorile normale și se elimină în exces prin transpirație și secrețiile digestive. Ureea fiind substratul pentru ureaza bacteriană, ar fi de așteptat ca la această categorie de bolnavi incidența infecției cu Helicobacteri pylori să fie crescută.

La bolnavii hemodializați infecția apare la 59% din cazuri, iar la cei cu dializă peritoneală cronică la 53% (124). Procentele sunt comparabile cu ale populației generale.

3.5. Infecția cu Helicobacter pylori la bolnavii tratați cu antiinflamatoare

Infecția cu Helicobacter pylori interesează 20% din bolnavii cu suferințe reumatice cronice și tratați cu antiinflamatoare (156), procent apropiat de al persoanelor sănătoase. Severitatea leziunilor gastritice este însă mai mare la bolnavii infectați (156).

Scanned with OKEN Scanner

VIII. DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Imediat după descoperirea bacteriei, au fost iniţiate ample cercetări fundamentale şi clinice prin care s-au identificat caracteristicile morfologice, enzimatice, imunologice şi biochimice ale bacteriei. Pe baza acestor rezultate au fost concepute tehnicile de diagnostic în infecţia cu Helicobacter pylori. În ultimul timp, mijloacele de diagnostic s-au perfecţionat atât de mult, încât prezenţa bacteriei în stomac poate fi dovedită în câteva minute. Primele încercări de diagnostic s-au făcut pe fragmentul de mucoasă gastrică biopsiat în timpul examenului gastroscopic. Ulterior s-a urmărit răspunsul imunologic local şi sistemic ce presupune evidenţierea anticorpilor specifici din clasa IgG şi IgA. Testul respirator, ca mijloc de diagnostic, a apărut ca urmare a trăsăturilor enzimatice particulare ale Helicobacter pylori – activitatea ureazică crescută.

Mijloacele de diagnostic utilizate în prezent pot fi grupate în două categorii:

a) directe – permit vizualizarea bacteriei (examenul histologic etc.);

b) indirecte – prin care se obiectivează un produs metabolic, anticorpi (testul ureazei, examenul serologic, testul respirator).

Pentru aprecierea severităţii infecţiei s-a făcut o gradare în funcţie de numărul de bacterii pe câmp microscopic: a) gradul 0 = nu se evidenţiază nici o bacterie pe câmp; b) gradul 1 = câteva (2–3) bacterii/câmp, găsite doar după o căutare minuţioasă; c) gradul 2 = bacterii dispersate pe câmp şi rare grupări de bacterii; d) gradul 3 = bacterii numeroase, grupate pe fiecare câmp (11). Într-o cercetare prin care am urmărit sensibilitatea şi specificitatea testului ureazei comparativ cu examenul histologic, noi am făcut o altă gradare: a) – = absenţa bacteriilor; b) + = până la 30 de bacterii/câmp microscopic; c) + + = 30–60 bacterii/câmp; d) + + + = peste 60 bacterii/câmp (129).

Pentru a aprecia performanţa unei metode de diagnostic, trebuie determinaţi cel puţin următorii patru parametri (128): sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă şi valoarea predictivă negativă. Aceştia se calculează prin următoarele formule:

$$\text{sensibilitatea} = \frac{\text{nr. cazuri adevărat pozitive}}{\text{nr. cazuri adevărat pozitive} + \text{nr. cazuri fals negative}} \times 100$$

$$\text{specificitatea} = \frac{\text{nr. cazuri adevărat negative}}{\text{nr. cazuri adevărat negative} + \text{nr. cazuri fals pozitive}} \times 100$$

$$\text{valoare predictivă pozitivă} = \frac{\text{nr. cazuri adevărat pozitive}}{\text{nr. cazuri adevărat pozitive} + \text{nr. cazuri fals pozitive}} \times 100$$

$$\text{valoare predictivă negativă} = \frac{\text{nr. cazuri adevărat negative}}{\text{nr. cazuri adevărat negative} + \text{nr. cazuri fals negative}} \times 100$$

Sensibilitatea este definită ca frecvenţa testului pozitiv la subiecţii infectaţi. Specificitatea – frecvenţa testului negativ la pacienţii neinfectaţi. Valoarea predictivă pozitivă defineşte probabilitatea infecţiei la pacienţii cu testul pozitiv. Valoarea predictivă negativă – probabilitatea ca infecţia să fie absentă la pacienţii cu testul negativ.

Scanned with OKEN Scanner

1. TEHNICI DIRECTE DE DIAGNOSTIC ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

1.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori pe secțiuni histologice

Bacteria Helicobacter pylori este printre puținele microorganisme care poate fi observată pe secțiune tisulară. Prima dată a fost evidențiată pe secțiune histologică de către Warren și Marshall.

Pentru identificarea pe preparatele histologice trebuie amintite câteva însușiri ce caracterizează bacteria: a) morfologic – formă spiralată; b) gram negativă; c) localizare – pe suprafața epiteliului gastric, sub stratul de mucus, regiunea foveolară, antru, corpul și fundusul gastric, dar mai frecvent în antru; d) nu colonizează mucoasa intestinală sau zonele cu metaplazie intestinală; e) de obicei are densitate mare pe unitatea de volum.

În prezent se cunosc mai multe tehnici de colorare a bacteriei:Warthin-Starry, hematoxilină-eozină, colorația gram, Giemsa, Ghimenez, acridil-oranj, imunohistochimice, Brown-Hopps, tehnica rapidă crezyl-violet.

Colorația Warthin-Starry (impregnație cu argint). A fost utilizată de Warren și Marshall în lucrarea lor originală publicată în anul 1983 (11). Prin depunerea argintului pe suprafața bacteriei, aceasta se colorează în negru și se distinge ușor de țesuturi care apar în galben. Tehnica este greoaie, costisitoare și necesită mult timp. Prin precipitarea cristalelor de argint pot apare artefacte care să mimeze bacteria. Tehnica a fost introdusă în 1920 de către Warthin și Starry pentru diagnosticul spirochetelor. Prezentată simplificat, tehnica se efectuează astfel: 1) Impregnarea secțiunii histologice cu soluție apoasă 1% de nitrat de argint 2) Developarea cu soluție apoasă 2% nitrat de argint (25). Colorația Warthin-Starry este astăzi acceptată ca metodă standard pentru identificarea bacteriei Helicobacter pilory. Performanța colorației prin impregnare cu argint rezultă din tabelul XII.

Distribuția bacteriei este peteșială, mai ales în corpul și în fundusul gastric. Pentru a fi diagnosticată sunt necesare biopsii multiple.

Tabelul XII

Valoarea colorației Warthin-Starry în diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori.

Sensibilitate %	Specificitate %	Valoare predictivă pozitivă %	Valoare predictivă negativă %	Bibliografie
85	100	–	–	125
93	–	–	–	132
92	96	92	93	136
85	100	–	–	143

Sensibilitatea tehnicii de impregnare argentică atinge valoarea maximă de 93%, în schimb specificitatea poate atinge 100%. Deși tehnica este costisitoare și greoaie, are avantajul specificității ridicate.

Colorația Warthin-Faulkner; este de fapt Warthin – Starry modificată (148). Imaginea bacteriei este mai clară și ușor de identificat pe secțiunea histologică. Tehnica este greoaie și costisitoare, ca și metoda din care a derivat.

May-Grünwald-Giemsa. Această metodă este curent utilizată pentru examenul citologic. Pentru diagnosticul infecției pe secțiuni histologice tehnica a fost adaptată. Metoda de diagnostic durează aproximativ 1/2 ore. Helicobacter pylori apare colorat în albastru închis.

Scanned with OKEN Scanner

Acridil-oranjul. Colorantul este un fluoro-crom, ce se leagă de acizii nucleici ai bacteriei. Tehnica permite identificarea Helicobacter pylori pe fragmentele bioptice fixate în formol şi parafină. Microorganismele se vizualizează uşor, apărând pe câmpul microscopic fluorescent strălucitoare, spiralate, în stratul de mucus şi pe suprafaţa epiteliului gastric. Tehnica este simplă şi rapidă. Sensibilitatea este de 89%, iar specificitatea de 97% (25).

Coloraţia gram. În coloraţia gram Helicobacter pylori apare spiralată şi gram-negativă. Este o tehnică rapidă, folosită mai frecvent pentru amprentele de mucoasă gastrică şi citologie (periaj antral). Coloraţia gram a amprentelor este comparabilă cu tehnica Warthin-Starry (126). Procentul de pozitivitate este de 91% la coloraţia gram, iar la Warthin-Starry de 90%. Bacteria apare colorată în albastru închis. Tehnica de colorare durează câteva minute şi are un preţ de cost redus. Pe amprente de mucoasă gastrică, tehnica este mai puţin sensibilă decât prin material obţinut prin periaj, 67%, respectiv 91% (151).

Valoarea coloraţiei gram în diagnosticul infecţiei cu HP interpretată de mai mulţi autori rezultă din Tabelul XIII.

Tabelul XIII

Valoarea coloraţiei gram în diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori

Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Bibliografie	Observaţii
93	100	125	material obţinut prin periaj antral
87	–	132	
84	86	149	
75	100	150	antru
61	100	150	fundus
92	100	150	antru + fundus gastric

Deşi are o sensibilitate mai redusă, specificitatea este aproape 100% în toate studiile.

Coloraţia hematoxilină-eozină. Helicobacter pylori este identificat cu dificultate pe secţiunile histologice colorate cu hematoxilină-eozină. Studiile comparative cu alte tehnici (Warthin-Starry, gram) arată o sensibilitate redusă. Avantajul tehnicii constă în aceea că permite aprecierea concomitentă a infecţiei şi a procesului inflamator (gastrita).

Parametrii de performanţă a metodei sunt redaţi în Tabelul XIV.

Tabelul XIV

Parametrii de performanţă a coloraţiei hematoxilină-eozină în diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori

Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Val. predictivă pozitivă (%)	Val. predictivă negativă (%)	Bibliografie
51	93	92	54	146
72	100	100	76	150
78	90	–	–	151

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica colorației hematoxilină-eozină are sensibilitatea cea mai redusă, în schimb specificitatea se apropie de cea a altor tehnici directe.

Giemsa. Tehnica pare a fi o alternativă la colorația Warthin-Starry pentru identificarea microscopică a Helicobacter pylori. Bacteria apare spiralată, colorată în albastru închis, distinctă de elementele tisulare. Este ușor de efectuat, ieftină și rapidă. Sensibilitatea metodei este de 87%, iar specificitatea 86% (151).

Colorația rapidă a secțiunii histologice cu soluția Diff-Quick. Este o metodă simplă și rapidă pentru identificarea pe secțiune histologică a Helicobacter pylori.Imaginea bacteriei apare similară cu cea obținută prin colorația Giemsa.

Tehnica presupune următoarele etape:

1. Fixarea fragmentului bioptic în soluție de formol 10%, apoi în parafină
2. Secționarea la microtom – secțiuni de 4–5 μ grosime
3. Deparafinarea țesuturilor și hidratarea cu soluție apoasă de alcool
4. Imersia timp de 2–3 minute în soluția Diff-Quick (American Scientific Products, McGow, Parck IL).
5. Spălarea rapidă cu apă
6. Dehidratarea rapidă în alcool 100%

Bacteria apare colorată în albastru închis, spiralată, ușor de recunoscut dată fiind culoarea albastru deschis a țesuturilor din jur.

Examenul citologic. Se poate efectua pe sedimentul celular obținut din sucul gastric (prin centrifugare) sau pe materialul celular recoltat prin periaj. Ultima eventualitate pare mai logică, întrucât se obține material de studiu din zonele de interes. Prin folosirea periajului gastric în timpul endoscopiei, și explorându-se o suprafață mai mare, crește probabilitatea diagnosticului în infecția cu Helicobacter pylori. Materialul gastric astfel recoltat poate fi utilizat pentru examenul microscopic (colorația May-Grünwald-Giemsa, testul ureazei și însămânțări pe medii speciale de cultură.

Examenul microscopic pe amprente de mucoasă gastrică. Fragmentul de mucoasă gastrică biopsiat poate fi întins sub formă de amprentă pe lamă. Pentru colorație se folosesc tehnicile: May-Grünwald-Giemsa, gram, acridil-oranj. Noi am introdus și adaptat pentru prima dată colorația Wayson pentru diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori (160).

Tehnica Wayson a fost descrisă anterior și folosită pentru colorația altor bacterii (161). Prin colorația gram a amprentei sensibilitatea metodei este de 84%. Tehnica Wayson pe amprente de mucoasă are o sensibilitate de 100%, specificitatea de 66%, valoarea predictiv pozitivă 81% și valoarea predictiv negativă 100% (129).

Tehnica amprentei are unele avantaje față de examenul histologic: a) este rapidă (câteva minute); b) ieftină; c) prin întinderea pe lamă, bacteriile sunt dispersate pe mai multe câmpuri microscopice; d) nu există structuri histologice care să facă dificilă vizualizarea bacteriei. Are dezavantajul că nu se poate aprecia tipul și gradul gastritei. Vizualizarea bacteriei pe amprente efectuată de noi este foarte bună (Fig. 7).

Tehnica imuno-histo-chimică este utilizată curent atât în clinică, cât și în scop de cercetare. Cea mai frecvent folosită pentru diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori este metoda colorării peroxidază-antiperoxidază, ce presupune următoarea succesiune (145): 1) deparafinarea secțiunii histologice; 2) incubarea cu peroxid de hidrogen 0,3% pentru a bloca activitatea peroxidazelor endogene; 3) incubarea cu ser de porc 1 : 30 pentru a reduce legarea nespecifică a anticorpilor; 4) incubarea cu antiseruri (titrul 1 : 1000); 5) incubarea cu imunoglobuline porcine anti iepure; 6) incubarea cu anticorpi peroxidază-antiperoxidază; 7) incubarea cu tetra-hidro-clorid de 3, 3'-diaminobenzidină 25 mg/dl și soluție peroxid de hidrogen 0,03% timp de 5–10 minute, sub control microscopic; 8)

Scanned with OKEN Scanner

contracolorare cu hematoxilină, spălare şi montare a lamei. După fiecare etapă, spălarea se realizează cu un tampon fosfat-salin (0,01 mmol/1, pH 7,2).

Helicobacter pylori apare colorată brun-închis, spiralată, sau alungită (în formă de baston). Bacteria este bine vizibilă, dat fiind contrastul dintre celula bacteriană colorată şi stratul de mucus necolorat. Specificitatea metodei se datorează adsorbţiei anticorpilor anti-Helicobacter pylori. Contrastul bun dintre bacterie şi ţesuturile din jur permite identificarea Helicobacter pylori chiar când se află în număr mic sau este secţionată transversal. Anticorpii anti Helicobacter pylori au fost testaţi prin tehnica imuno-histo-chimică şi pentru alte bacterii, pentru a se detecta eventuale reacţii încrucişate (146). Nu s-au obţinut reacţii încrucişate faţă de: salmonelle, shigielle, Yersinia enterocolitica şi Campylobacter jejuni.

Valoarea diagnostică a tehnicii imuno-histo-chimice rezultă din tabelul XV.

Tabelul XV

Performanţa tehnicii imuno-histo-chimice în diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori

Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Val. predictivă pozitivă (%)	Val. predictivă negativă (%)	Bibliografie
95	100	100	–	145
93	89	93	89	146
95	100	–	–	157

Dificultatea tehnicii şi preţul de cost relativ ridicat sunt compensate prin sensibilitatea şi specificitatea ridicate.

Imunofluorescenţa. Helicobacter pylori poate fi detectat direct pe secţiunea histologică în imunofluorescenţă, folosindu-se anticorpi monoclonali. Diagnosticul de infecţie prin această tehnică se stabileşte în maximum o oră.

1.2. Diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori prin cultivarea pe medii speciale de cultură

Izolarea primară a Helicobacter pylori de pe piesa de biopsie este dificilă, date fiind condiţiile de dezvoltare. În prezent se folosesc variate medii de cultură. Dintre acestea, mai frecvent se foloseşte: agar-chocholată, agar cu infuzie de creier şi inimă, la care se adaugă 7% sânge de cal sau 1% Isovitalex; agar-Müller-Hinton; agar pentru Brucella, bulion suplimentat cu 1 – 5% ser de cal sau 0,1 – 1% amidon din cereale (126). Coloniile ce apar pe mediile de cultură au o culoare caracteristică (vezi capitolul „Condiţiile de dezvoltare a Helicobacter pylori"). Sensibilitatea tehnicii de identificare pe medii de cultură poate fi redusă de următorii factori: a) ingestia de anestezice locale; b) folosirea de Simethicon în timpul endoscopiei; c) tratamentul recent cu antibiotice şi chiar cu blocante ale receptorilor H_2; d) contaminarea forcepsului de biopsie cu glutaraldehidă; e) contaminarea forcepsului de biopsie cu alte microorganisme; f) distribuţia peteşială a bacteriei (126).

Pentru a preveni contaminarea mediului cu alte microorganisme se adaugă antibiotice, care nu influenţează dezvoltarea şi multiplicarea Helicobacter pylori. Mai frecvent se folosesc: vancomicina, acidul nalidixic, amfotericina, trimetoprim.

Scanned with OKEN Scanner

O cultură se consideră pozitivă pentru Helicobacter pylori dacă coloniile îndeplinesc următoarele condiții: a) germenii sunt gram negativi; b) oxidazo-pozitivi; c) catalazo-pozitivi; d) ureazo-pozitivi; e) bacteriile sunt spiralate.

Sensibilitatea metodei depinde de viabilitatea bacteriilor. Mediul în care se face transportul din laboratorul de gastroscopie în cel de microbiologie influențează sensibilitatea metodei. S-a observat că bacteria supraviețuiește câteva ore în ser fiziologic și glucoză 20%, care sunt folosite ca soluții de transport. Se mai pot folosi: bulion pentru Brucella și ser de cal 10%. Indiferent de reactivul în care se transportă, la acesta trebuie adăugat un antibiotic care să nu influențeze dezvoltarea Helicobacter pylori, dar să împiedice multiplicarea altor microorganisme. Pentru inocularea în mediul de cultură, materialul bioptic trebuie să fie fragmentat mărunt în câteva picături din soluția de transport. Se preferă mediul de cultură proaspăt. Pentru a deosebi coloniile de Helicobacter pylori de alte bacterii ce pot contamina mediul, se adaugă în mediul de cultură clorură de tetrazolium 40 mg/l. În felul acesta se obțin colonii aurii ușor de deosebit de alte microorganisme. Deși diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin însămânțarea pe mediul de cultură are un preț de cost ridicat, tehnica are unele avantaje față de testul ureazei (cel mai frecvent utilizat), deoarece acesta din urmă se poate pozitiva și în prezența altor bacterii. Dezavantajul tehnicii constă în aceea că rezultate se obțin numai după 4–5 zile. Însămânțarea Helicobacter pylori din sucul gastric a condus la izolarea doar sporadică a bacteriei, cu o sensibilitate de numai 18% (163). Valoarea diagnostică a tehnicii de cultură este redată în tabelul XVI.

Tabelul XVI

Performanța tehnicii de izolare a Helicobacter pylori prin cultură pe medii speciale

Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Val. predictivă pozitivă (%)	Val. predictivă negativă (%)	Bibliografie
89	100	–	–	125
92	–	–	–	132
100	100	100	100	136
77	100	–	–	143
91	100	100	87	146
91	100	–	–	149
75	100	100	78	150

Dacă sensibilitatea metodei diferă în limite destul de largi, specificitatea atinge limita maximă aproape în toate studiile.

2. TEHNICI INDIRECTE DE DIAGNOSTIC ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

2.1. Testul respirator

Ca și în cazul testului ureazei, testul respirator este dependent de activitatea ureazică a Helicobacter pylori. Prin hidroliza ureei rezultă bioxid de carbon și amoniac. Reacția este următoarea:

Scanned with OKEN Scanner

$$\begin{matrix} NH_2 \\ & C = O \xrightarrow{\text{urează}} CO_2 + NH_3 \\ NH_2 \end{matrix}$$

Bioxidul de carbon difuzează rapid în circulația sanguină gastrică și se elimină prin aerul expirat. Prin marcarea ureei cu un izotop al carbonului, hidroliza ureei poate fi monitorizată prin analiza aerului expirat. Marcarea se realizează cu ^{13}C non radioactiv și ^{14}C izotop radioactiv. În cazul marcării cu ^{13}C, aerul expirat este colectat timp de 60 de minute și analizat cu un spectrometru de masă pentru izotopi în stare gazoasă. ^{14}C este colectat timp de 30 de minute într-o soluție de etanol-hyamină și măsurat cu o cameră de scintilație.

Activitatea gastrică a ureazei la animal a fost cercetată prin utilizarea ^{14}C încă din 1954, de către Kornberg și colaboratorii. Cercetătorii au administrat la pisică ^{14}C – uree intravenos și au constatat o eliminare crescută de $^{14}CO_2$ prin aerul respirat. Prin stimularea secreției gastrice se realizează o creștere bruscă a eliminării $^{14}CO_2$. Autorii au presupus că ureea a traversat peretele vascular ajungând în stomac, unde este hidrolizată de urează. Aceeași autori dovedesc că prin tratamentul cu antibiotice se reduce până la abolire activitatea ureazei. În perioada anilor 1966–1968, ^{14}C a fost utilizat pentru explorarea sindromului de malabsorbție.

Testul respirator se împarte în două categorii: endolitic și xenolitic. Enzimele endogene (oxidaze, hidrolaze, lipaze etc.) prezente în tubul digestiv în condiții fiziologice, pot scinda ureea sau alte substrate, cu eliberarea de bioxid de carbon. Testul respirator bazat pe principiul enzimelor endogene este de tip endolitic. Testul xenolitic este expresia enzimelor exogene de origine bacteriană. Pentru diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori se folosește testul xenolitic.

Testul respirator are avantajul față de ELISA, întrucât reflectă întotdeauna infecția activă și nu o expunere anterioară, permite monitorizarea bolnavilor tratați cu antibiotice.

Sensibilitatea testului repirator variază între 95–98%, specificitatea între 98–100%, valoarea predictivă pozitivă 99–100%, iar valoarea predicativă negativă între 93–98% (137, 142).

2.1.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin determinarea ^{14}C din aerul expirat

Doza de ^{14}C/pacient este de 370 KBq (10 μCi). Se administrează în cca. 25 ml apă. Pacienții ce urmează a fi examinați sunt supuși unui post alimentar de cel puțin 6 ore. Înainte de test, pentru a diminua contaminarea cu flora bucală ce ar putea avea activitate ureazică, se efectuează o „igienizare" a cavității bucale cu apă, dar care nu este înghițită. Se face un control respirator înainte de a se administra izotopul. După administrarea ^{14}C se spală din nou cavitatea bucală. Fiecare eșantion de aer expirat este trecut printr-un tub într-un vas ce conține granule de clorură de calciu pentru uscare. Apoi aerul este barbotat într-un alt vas ce conține 0,5 ml hyamină 1 molar +1,5 ml etanol la care se adaugă thymolphtalein ca indicator de pH. Barbotarea se termină când culoarea lichidului se schimbă din albastru (alcalin) în roșu (acid). Aerul expirat se colectează în eșantioane la 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25 și 30 minute după administrarea izotopului. Schematic, aparatul pentru testul respirator este redat în Fig. 8 (141). În alte cercetări, folosindu-se aceeași doză de ^{14}C, aerul expirat se recoltează în eșantioane din 10 în 10 minute, timp de 90 minute. Indiferent de protocolul folosit, cantitatea maximă de $^{14}CO_2$ se elimină între 30–60 minute de la ingestie.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru calcularea $^{14}CO_2$ expirat există mai multe formule de calcul. Rezultatele se exprimă în procente de ^{14}C în aerul expirat din ^{14}C administrat, procent ce se înmulţeşte cu greutatea corporală pentru a corecta producţia de CO_2 endogen. Rezultatele se exprimă grafic sub forma unei curbe. Un alt mod de exprimare constă în determinarea ariei (suprafeţei) de sub curbă (AUC = aria under the curve). Prin determinarea acestui parametru se obţin informaţii asupra numărului de bacterii din stomac.

La bolnavii cu Helicobacter pylori prezent, $^{14}CO_2$, din aerul expirat creşte şi se menţine ridicat tot timpul testului. La cei cu Helicobacter pylori absent, activitatea ureazică maximă este în gură şi esofag (141). În acest caz, picul maxim al $^{14}CO_2$ expirat apare imediat după ingestia ureei, iar când izotopul ajunge în stomacul steril, $^{14}CO_2$ scade.

La subiecţii testaţi se determină ureea din urină/ 24 de ore. Bolnavii cu Helicobacter pylori elimină 42% din ^{14}C – uree, iar la cei cu Helicobacter pylori negativ, 62% (141).

Când pH-ul intragastric creşte peste 3, se creează condiţii de multiplicare a florei de tip buco-faringian, care poate să dea rezultate fals pozitive. Pentru a exclude acest neajuns, antisecretoarele se opresc cu cel puţin 24 ore înainte de test.

La testul iniţiat de Marshall, s-a adăugat o variantă cu doze reduse de ^{14}C – 110 KBc (3 μCi) (142). În cazul testului cu doze reduse, eşantioanele de aer expirat se colectează din 10 în 10 minute timp de 90 minute.

Pentru a prelungi contactul izotopului cu mucoasa gastrică se administrează alimente sau medicamente care întârzie evacuarea stomacului. (142). Prin administrarea unui prânz sau a medicamentelor care reduc rata evacuării, se poate scădea necesarul de substanţă radioactivă. La bolnavii cu Helicobacter pylori, eliminarea de $^{14}CO_2$ apare după 20 de minute şi scade la 60 minute (142). Performanţa testului este maximă la 30–60 minute.

Testul respiraţiei cu ^{14}C este sensibil, ieftin, non-invaziv, reproductibil şi poate fi folosit pentru monitorizarea bolnavilor trataţi cu diferite antibiotice sau pentru studii epidemiologice. Doza de 10 μCI ^{14}C este aproape 1/10 din doza de radiaţii primită de un pacient în timpul unei singure radiografii abdominale.

Distincţia dintre bolnavii cu Helicobacter pozitiv şi cei cu Helicobacter pylori negativ se poate face printr-o singură determinare la 40 minute după administrare.

2.1.2 Diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori prin determinarea ^{13}C din aerul expirat

Izotopul non-radioactiv ^{13}C se găseşte în natură din abundenţă. În cursul zilei, ^{13}C variază în limite destul de strânse. Cerealele reprezintă o sursă importantă de ^{13}C. Prin post alimentar premergător testului, se obţine un nivel bazal redus de ^{13}C.

După o pauză alimentară de 6–8 ore, se administrează un prânz solid sau 120 ml Polycare (polimer de glucoză) pentru a întârzia evacuarea gastrică. În pediatrie, rezultate acceptabile se obţin cu îngheţată. La 10 minute după prânz, se administrează o soluţie de apă distilată ce conţine 250 mg ^{13}C-uree (143). Eşantioanele de aer expirat se obţin la 20, 30, 40 şi 50 de minute de la administrare. În alte studii pacienţilor li se administrează 5 mg/kg corp uree- ^{13}C. Eşantioanele de aer expirat sunt colectate la interval de 10 minute timp de 3 ore. Aerul expirat este analizat cu un spectrometru de masă pentru izotopi în stare gazoasă. Cantitatea totală de $^{13}CO_2$ se calculează pe suprafaţă corporală. Activitatea ureazică se exprimă în μmoli uree hidrolizată/minut. Pentru acurateţea testului este necesară o doză corespunzătoare de uree ca substrat, pentru a satura nivelul enzimei ce poate fi prezentă şi care să „staţioneze" un timp suficient de lung în stomac.

La bolnavii neinfectaţi cu Helicobacter pylori rezultă o minimă schimbare (nesemnificativă) a cantităţii de $^{13}CO_2$ expirat. Uneori, cantitatea de $^{13}CO_2$ poate creşte

Scanned with OKEN Scanner

imediat după administrarea ureei, dar nu se menține în eșantioanele următoare. Această creștere este atribuită activității ureazice a florei buco-faringiene, care ajunsă în stomac este inactivată în mediul acid. Copiii produc mult mai puțin $^{13}CO_2$ decât adulții. Din această perspectivă, doza de substrat (uree) este mai redusă.

Prânzul administrat înainte de tratament are un dublu avantaj: a) prelungește contactul ureei cu mucoasa gastrică, detectându-se astfel chiar nivele reduse ale infecției cu Helicobacter pylori; b) reduce substratul (ureea) care „scapă" în intestin (colon) prevenind formarea de CO_2 prin acțiunea ureazei florei bacteriene din colon.

Cu toate că dozarea $^{13}CO_2$ este mai costisitoare, tehnica are unele avantaje: izotopul natural ^{13}C este non-radioactiv, poate fi aplicat la copii, gravide și studii epidemiologice, la acestea se adaugă și faptul că este non-invazivă (nu necesită gastroscopie și recoltare de sânge). Dată fiind protecția ce o asigură, testul respirator cu ^{13}C se bucură de o largă acceptabilitate, posibil de a fi aplicat la toate categoriile de vârstă. Are dezavantajul că spectrometrul de masă pentru gaze este de 10 ori mai scump decât o cameră de scintilație.

Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a celor două teste, sunt 95–98,7%; 98–100%; 99–100%; 93–98,6%; (137, 142).

2.2. Examenul serologic

Diagnosticul infecției prin teste serologice se bazează pe principiul identificării anticorpilor anti Helicobacter pylori din ser. Se determină în principiu anticorpii din clasa IgG. În prezent se cunosc 4 tehnici de diagnostic serologic: ELISA, (enzyme-linked-immunosorbent assay); hemagutinarea pasivă; aglutinarea pe latex; și reacția de fixare a complementului.

2.2.1. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin tehnica ELISA

Acuratețea tehnicii ELISA depinde de: natura antigenului preparat și clasa de anticorpi testată. În prezent se utilizează: extractul bacterian și antigenul din peretele celulei bacteriene. S-a observat că antigenul bacterian total dă frecvent rezultate fals pozitive și fals negative. Prin imunizarea iepurilor cu extract bacterian total se obține un titru înalt de anticorpi față de urează și care aparțin clasei IgG. Se știe că ureaza este o proteină cu greutate moleculară mare. Pornindu-se de la aceste rezultate, din peretele celulei bacteriene s-a izolat o proteină HM-CAP (high molecular weight cell-associate proteins).

Când serul uman conține titre înalte de anticorpi anti Campylobacter jejuni, se obțin rezultate fals pozitive într-un procent ridicat. Anticorpii monoclonali 8322 – 2 EG care sunt specifici pentru speciile din Campylobacter, în sistemul ELISA reacționează și cu antigenul total de Helicobacter pylori (126). Aceste rezultate confirmă existența unor epitopi antigenici comuni pentru Helicobacter pylori și unele specii din genul Campylobacter. Specificitate pentru Helicobacter pylori au anticorpii din clasa IgG și IgA.

Testele serologice sunt indirecte, iar rezultatele obținute sunt dependente de funcția sistemului imun umoral. În studiile inițiale, anticorpii anti Helicobacter pylori pot lipsi. Titrul anticorpilor din ser depinde de numărul microorganismelor din stomac și de vechimea infecției. La o infecție „masivă", va apărea un răspuns imunologic viguros, cu un titru seric ridicat al anticorpilor. Eradicarea infecției nu este urmată imediat de scăderea titrului de anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Data fiind sensibilitatea şi specificitatea crescută, tehnica ELISA poate fi utilizată pentru diagnosticul în masă (screening) a pacienţilor infectaţi cu Helicobacter pylori. Dezavantajul tehnicii este că titrul anticorpilor nu scade imediat după eradicarea infecţiei. Prin această tehnică nu se poate face diferenţierea dintre infecţia activă şi cea inactivă.

Prin folosirea antigenului HM-CAP sensibilitatea şi specificitatea metodei creşte (Tabelul XVII). Rezultatele obţinute prin tehnica ELISA nu sunt influenţate de folosirea recentă a antibioticelor, cauză frecventă a datelor fals negative prin celelalte tehnici.

Tabelul XVII

Performanţa diagnostică a testului ELISA

Sensibilitate %	Specificitate %	Val. predictivă pozitivă %	Val,. predictivă negativă %	Biblio-grafie	Observaţii
89	62	–	–	125	–
94	79	83	91	126	anticorpi IgG faţă de antigenul total
84	86	80	89	126	antigen Helicobacter pylori xonicat
91	75	81	87	126	IgG + IgA/antigen total
95,6	83	79,3	94,3	135	anticorpi IgG
89	88	89	88	136	anticorpi IgG
78	88	88	79	136	anticorpi IgA
100	92	93	100	136	IgG + IgA
98,7	100	100	98,6	137	antigen HM-CAP
<30 ani 88 30–45 80 45–60 84 >60 ani 86	92 100 80 80	94 100 95 96	85 50 50 50	138	Helico-G
90,4	63,6	85,4	73,7	139	Helico-G
96,5	80	–	–	76	anticorpi IgA
96,5	90	–	–	76	anticorpi IgG
93,1	94,4	–	–	76	anticorpi IgG + IgA
81	89	–	–	143	anticorpi IgG
100	95,6	–	–	153	anticorpi IgA locali
90,6	98,6	–	–	153	anticorpi IgA locali
81,8	95,9	–	–	153	anticorpi IgA
97,1	97,3	–	–	153	anticorpi IgG
100	100	–	–	154	antigen purificat din membrană
80,4	100	87	100	155	

Performanţa tehnicii ELISA s-a dovedit a fi maximă sub vârsta de 30 de ani (138).

Există în prezent kituri ELISA comerciale ce conţin extract bacterian cu acid glicinic (139). Nivelul seric al anticorpilor se corelează cu severitatea gastritei.

Scanned with OKEN Scanner

Prin cercetări mai recente se demonstrează că antigenii față de care apar anticorpi sunt multipli: proteina de suprafață; proteina din flageli, (cu greutate moleculară de aproximativ 60.000); proteina cu greutatea moleculară de 66.000 din teaca flagelilor; proteina cu greutatea moleculară de 110.000 – 120.000. Răspunsul imun se traduce prin apariția de anticorpi față de mai mulți antigeni. La peste 80% din bolnavi apar anticorpi față de proteina cu greutate moleculară 110.000 – 120.000 (140). Studii recente arată că infecția cu Helicobacter pylori poate fi negativă când se face testarea cu un anumit antigen, dar se pozitivează la alt antigen. Pentru ca sensibilitatea și specificitatea tehnicii să crească, sunt necesare preparate antigenice standardizate, care să conțină mai mulți anticorpi. Proteina flagelară pare a fi antigenul imunodominant care induce un răspuns umoral semnificativ. Această proteină are însă o structură antigenică asemănătoare cu a unor specii din genul Campylobacter, determinând astfel reacții încrucișate.

Anticorpii circulanți aparțin în principal IgG. Subclasele IgG-1 și IgG-4 cresc mai semnificativ decât IgG-2. Răspunsul imunologic prin IgA se comportă diferit. Inconstanța răspunsului sistemic prin IgA poate reflecta imunocompetența celulelor din mucoasa gastrică.

Pe voluntari s-a demonstrat că seroconversia apare la 23 – 33 de zile de la infecție.

Există studii în care se demonstrează că testul ELISA-IgG a fost fals negativ în 21 % din pacienții la care infecția a fost dovedită histologic și prin însămânțare prin mediu de cultură (143).

Testul ELISA se poate folosi și pentru aprecierea răspunsului imun local (IgA și IgG) (153). Anticorpii anti Helicobacter pylori se obțin în aceste cazuri din omogenatul de mucoasă gastrică. Atât sistemic, cât și local, anticorpii anti Helicobacter pylori (IgG și IgA) ating titruri semnificative la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori (Tabelul XVIII).

Există o corelație semnificativă între răspunsul sistemic și local (153). Determinarea anticorpilor locali din clasa IgA este la fel de sensibilă ca și IgG sistemic (153).

Prin utilizarea ELISA-KIT-IgG de generația a doua, ce folosește un antigen purificat din membrana bacteriană, sensibilitatea și specificitatea ajung la 100% (154). Noul KIT-ELISA poate fi utilizat pentru studii epidemiologice tip screening la grupurile populaționale cu risc.

Sensibilitatea și specificitatea testului ELISA variază în limite destul de largi (Tabelul XVIII). Fenomenul se explică prin utilizarea antigenilor cu grade diferite de purificare.

Tabelul XVIII

Titrul sistemic și local al anticorpilor din clasele IgG și IgA față de Helicobacter pylori (153)

Pacienți	Răspunsul sistemic		Răspunsul local	
	IgA	IgG	IgA	IgG
Helicobacter pylori pozitivi	81±53	76±21	141±60	32±29
Helicobacter pylori negativi	22±29	22±29	4±8	2±5

2.2.2. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin reacția de fixare a complementului

Reacția de fixare a complementului este o tehnică serologică de diagnostic în infecția cu Helicobacter pylori. Este mai rar folosită din cauza dificultăților tehnice. Rezultatele se corelează cu cele obținute prin tehnicile: ELISA, histologic, cultură etc. Performanța în diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori este redată în Tabelul XIX.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIX

Valoarea reacției de fixare a complementului în infecția cu Helicobacter pylori

Vârsta	Sensibilitat %	Specificitate %	Val. predictivă pozitivă %	Val. predictivă negativă %	Bibliografie	Observații
> 40 ani	71	90	80	85	152	Belgia
< 40 ani	81	93	92	83	152	Belgia
–	83	79	95	48	152	Mediteraneeni

2.2.3. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin hemaglutinarea pasivă

Tehnica hemaglutinării pasive are o sensibilitate apropiată de ELISA și însămânțarea pe medii de cultură. Într-un studiu pe 140 de bolnavi incidența infecției este după cum urmează: a) cultură pe medii selective – 75%; b) ELISA – 80%; c) hemaglutinare pasivă – 73%; d) aglutinare pe latex – 53% (159).

2.2.4. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin testul aglutinării pe latex

Folosit în diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori, testul s-a dovedit a avea o sensibilitate redusă. La bolnavii dispeptici, incidența infecției a fost diagnosticată în proporție de numai 43–53%, iar prin tehnica ELISA la 80% (159). Plecându-se de la principiul aglutinării pe latex au apărut kituri comerciale, ca: Pyloriset^{TM}, Dry (Crion Diagnostic Espoo, Finlanda). Rezultatele obținute cu acest kit sunt comparabile cu cele obținute prin metodele: Giemsa, cultură pe medii speciale etc. Sensibilitatea testului este de 84%, iar specificitatea de 85%.

2.3. Testul ureazei

Helicobacter pylori produce cantități mari de urează prin care hidrolizează ureea în amoniac și bicarbonat, ambele substanțe crescând pH-ul mediului. Modificarea pH-ului este obiectivată cu ajutorul unui indicator de culoare. Testul ureazei, ca metodă de diagnostic, se bazează pe acest principiu. În ultima perioadă a fost diversificat și perfecționat.

Agarul Christensen a apărut în 1946 și a fost utilizat pentru determinarea activității ureazice a bacteriilor. La mediul inițial (original) s-au adăugat peptone și glucoză ca substrat nutritiv pentru bacterii. Aciditatea rezultată din fermentarea glucozei este neutralizată prin descompunerea peptonei și astfel se elimină rezultatele fals pozitive dacă mediul ar conține numai peptonă.

Imediat după descoperirea bacteriei Helicobacter pylori și cunoașterea activității ureazice, s-au conceput o serie de teste de diagnostic. În funcție de timpul scurs de la biopsie până la incubare, s-au imaginat două teste: a) LUT (late urease test), piesa bioptică este introdusă în reactiv la cel mult 3 ore de la biopsie; b) IUT (immediate urease test) fragmentul bioptic se introduce în reactiv imediat după recoltare. Compoziția celor două este asemănătoare: uree 2% și roșu fenol ca indicator de pH.

Diagnosticul bazat pe principiul ureazei se efectuează astăzi prin: a) teste comerciale standardizate (CLO-test); b) așa-zise „teste de casă" (HOME-MADE) adaptate de

unităţile spitaliceşti în funcţie de posibilităţile locale. Se cunosc două aşa-zise teste de casă: HMGel (home-made-urease-test gel) şi OMG (one minute home – made gel). Compoziţia HM-Gel şi OMG este redată în tabelul XX

Tabelul XX

Compoziţia HM-Gel şi OMG (151)

HM-Gel		OMG	
Peptonă	1 g	Thimerosal	1 g
Dextroză	1 g	Uree	20 g
Clorură de sodiu	5 g	Roşu fenol	0,2 g
Fosfat monopotasiu	2 g	Apă distilată	1000 ml
Uree	20 g	pH-ul	6,4
Roşu fenol	0,04 g	–	
Apă distilată	1000 ml		
pH-ul	6.6		

După filtrare şi răcire la 56 – 60°C se adaugă 70 g la litru agar, se amestecă, apoi se trece în tuburi de plastic de 0,5 – 1 ml.

Testul OMG este netamponat şi s-a observat că are mai mare sensibilitate şi specificitate (Tabelul XXI). Nu există o relaţie între viabilitatea bacteriilor şi activitatea ureazei.

CP-test (Gist-Brocades Pharma) permite stabilirea rapidă a diagnosticului infecţiei cu Helicobacter pylori. La majoritatea cazurilor testul devine pozitiv în primele 20 minute. Are sensibilitatea de 94% şi specificitatea de 100%.

Jatrox^{R} – HP-test, conţine uree 99,6% şi roşu fenol 0,017%. Este un test rapid pentru diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori.

În 1985, McNulty şi Wise descriu pentru prima dată aşa-zisul test RUT (Rapid Urease Test), pentru diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori (127). Plecându-se de la ipoteza că Helicobacter pylori nu fermentează glucoza (deşi cercetările din ultimul timp dovedesc contrariul) s-a încercat obţinerea unui test RUT simplificat, prin scoaterea glucozei şi peptonei. (126). Alte microorganisme care ar putea realiza contaminarea mediului neavând substrat nutritiv (glucoză şi peptonă) nu vor produce urează, astfel că teoretic creşte specificitatea RUT simplificat (Tabelul XXI). Într-adevăr, specificitatea şi sensibilitatea au crescut mai ales pe biopsiile din antru. Diminuarea eficacităţii testului RUT simplificat în cazul biopsiilor fundice este atribuită scăderii numărului de bacterii din această zonă a stomacului.

Între mediul Christensen şi RUT modificat nu există diferenţe semnificative. Avantajul testului RUT simplificat constă în aceea că poate fi păstrat peste o lună fără îngheţare (126).

Noi am folosit testul ureazei, descris de Hazell (131) ce are următoarea compoziţie: uree – 2 g, roşu fenol – 0,5% (10 ml), azidă sodică – 20 mg, tampon fosfat de sodiu – 0,01 M-100 ml, pH-ul final – 6,5. Fragmentul de mucoasă gastrică biopsiat se introduce în 50 μl din acest reactiv şi se păstrează la temperatura camerei. Reacţia de culoare se citeşte timp de 24 de ore. Când există peste 30 bacterii/câmp microscopic, reacţia de culoare apare în primele ore.

CLO-Test (Delta Wes Perth Australia) este un test comercial (agar Christensen modificat) conceput de Marshall. Este sub formă de gel montat pe o lamă. Conţine uree,

roşu fenol, un bacteriostatic pentru a preveni suprainfecţia. pH-ul final este de 6. Cu acest test rezultatele se obţin în primele 20 minute la peste 75% din cazurile infectate.

UT (urease test) conţine 0, 25 ml soluţie uree, indol 2%. Virajul de la culoarea galbenă la cea roşie exprimă activitatea ureazei (133).

Atât CLO-Test, cât şi RUT iniţial au culoare galbenă. Prezenţa bacteriei Helicobacter pylori în fragmentul biopsiat se traduce prin colorarea roşie a mediului. Testul ureazei se citeşte timp de 24 ore. Timpul de apariţie a culorii roşii este în funcţie de numărul de bacterii prezente. În cazurile cu infecţie masivă (peste 100 bacterii/câmp microscopic) mediul se colorează în roşu în primele 2–3 minute. Iniţial apare o culoare roşie în jurul fragmentului de mucoasă gastrică, apoi culoarea se extinde la tot mediul.

Într-o cercetare anterioară noi am urmărit corelaţia dintre numărul de bacterii evidenţiate pe câmpul microscopic şi timpul de pozitivare a testului ureazei (Tabelul XXII).

Tabelul XXI

Valoarea diagnostică a testului ureazei în infecţia cu Helicobacter pylori

Testul	Sensibilitatea %	Specificitatea %	Val. predictivă pozitivă %	Val. predictivă negativă %	Bibliografie	Observaţii
Mediu Christensen	99	100	99	100	126	
RUT simplificat	100	100	100	100	126	biopsie antru
RUT simplificat	50	93	83	74	126	biopsie fundus
CLO	65	95	97	52	128	biopsie antru
CLO	63	91	–	–	125	material obţinut prin periajul antral
CLO	90	97	–	–	130	
CLO	91	100	96	73	131	
CLO	90	–	–	–	132	
UT	81	84	–	–	133	în primele 2 h 30 min.
UT la 37°C	67	100	100	63	134	după o oră
CLO	90,4	95,4	97,9	'80,8	139	
Test de un minut	81	100	–	–	149	
Stuart modificat	62	96	95	69	150	din citologia antrală
Stuart modificat	68	100	100	74	150	biopsie antru
Stuart modificat	75	100	100	78	150	citologie + biopsie
LUT	50	99	–	–	151	
IUT	77	93	–	–	151	
HM-Gel	76	98	–	–	151	
OMG	89	98	–	–	151	
CLO	86	95	–	–	151	
CLO	91	97	–	–	158	

Tabelul XXII

Compararea testului ureazei cu examenul microscopic pe amprentă în diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori (129)

Testul ureazei Tipul de pozitivare	Nr. (%)	Examen microscopic/amprentă				
		+	+ +	+ + +	Total +	Total –
		Nr. (%)	Nr. (%)	Nr. (%)	Nr. (%)	Nr. (%)
30 minute	60 (38)	15 (25)	15 (25)	20 (33)	50 (83)	10 (16,6)
1 oră	7 (4,5)	3 (42,7)	2 (28,5)	1 (14,2)	6 (85,7)	1 (14,2)
2 ore	17 (10,9)	10 (58,8)	4 (23,5)	2 (11,7)	16 (94)	1 (5,8)
24 ore	30 (19,3)	8 (26,6)	3 (10)	–	11 (36,6)	19 (63,3)
negativ	41 (26,4)	12 (29,2)	1 (2,4)	1 (2,4)	14 (34)	27 (65,8)

+ = până 30 bacterii/ câmp microscopic; + + = 30–60 bacterii/câmp; + + + = peste 60 bacterii pe câmp.

Când testul ureazei se pozitivează la 2 ore, sau după, în majoritatea cazurilor există sub 30 de bacterii pe câmp miscroscopic (129). Dacă testul se pozitivează după 3 ore, ureaza se pare că este produsă de alte bacterii ce se găsesc în stomac, mai ales în condiții de aclorhidrie (Proteus, Klebsiella) ce pot contamina endoscopul. Deci pozitivarea la 24 de ore crește procentul rezultatelor fals pozitive (134).

2.4. Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori prin determinarea activității metabolice

Helicobacter pylori are o bogată activitate metabolică. Cunoscându-se această însușire s-a încercat ca prin dozarea ureei și amoniacului din sucul gastric să se stabilească incidența infecției. Este adevărat că la bolnavii infectați nivelul ureei din sucul gastric dispare, în schimb amoniacul crește. Aceste modificări sunt consecința activității metabolice a bacteriei, care hidrolizează ureea în amoniac și bioxid de carbon.

În cercetările noastre se confirmă aceste rezultate (Tabelul XXIII). Există și un studiu (unic? după unii), ce susține că dozarea ureei din sucul gastric (când este sub 1 mmol/l) reprezintă o tehnică ce are sensibilitatea de 90% și specificitatea de 100% (163). În literatură nu există alte referiri la această metodă de diagnostic. Din experiența noastră rezultă că ureea din sucul gastric este scăzută la bolnavii infectați, dar variațiile individuale mari fac ca tehnica de dozare a ureei din suc să nu aibă o valoare diagnostică.

Tabelul XXIII

Concentrația ureei și a amoniacului în sucul gastric (61)

Boala	Nr. de pacienți	Uree (mmol/l)		Amoniac (mmol/l)	
1	2	3		4	
A. Ulcer gastric					
Helicobacter pylori +	33	1,982 ± 1,125	$p < 0{,}02$	1,179 ± 0,397	$p < 0{,}001$
Helicobacter pylori –	8	4,183 ± 2,378		0,565 ± 0,309	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIII (continuare)

1	2	3		4	
B. Ulcer duodenal					
Helicobacter pylori +	34	2,052 ±1,204	NS	1,191 ±0,970	p<0,05
Helicobacter pylori –	4	2,343 ±0,421		0,495 ±0,557	
C. Gastrită					
Helicobacter pylori +	31	2,455 ±1,660	NS	1,263 ±0,897	p≤0,05
Helicobacter pylori –	13	3,309 ±1,573		0,788 ±0,515	
D. Bulbită					
Helicobacter pylori +	11	2,535 ±1,592	NS	0,877 ±0,409	NS
Helicobacter pylori –	3	2,046 ±1,410		0,651 ±0,159	
E. Stomac operat					
Helicobacter pylori +	10	2,564 ±1,224	NS	0,684 ±0,359	NS
Helicobacter pylori –	4	3,156 ±1,968		0,930 ±0,263	
Total					
Helicobacter pylori +	119	2,225 ±1,343	p<0,01	1,135 ±0,730	p<0,001
Helicobacter pylori –	32	3,259 ±1,689		0,696 ±0,469	

2.5. Diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori prin reacţia polimerazei din scaun

Tehnica este recent introdusă, neinvazivă, poate fi utilizată în studii epidemiologice şi de urmărire a modului de transmitere a infecţiei. Pe un număr de 29 bolnavi infectaţi cu Helicobacter pylori şi gastrită, în materiile fecale ale bolnavilor, ADN-ul bacterian a fost documentat la 26 (89%) (162). Tehnica poate fi extinsă şi la sucul gastric. Hibridarea ADN-ului este o tehnică modernă de diagnostic, dar probabil de viitor, întrucât nu este încă adaptată la biopsiile gastrice (162).

3. COMPARAREA ŞI ALEGEREA TESTELOR PENTRU DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI

În prezent dispunem de mijloace diversificate pentru identificarea bacteriei. La alegerea metodei de diagnostic concură mai mulţi factori: a) accesibilitatea la una dintre tehnici; b) preţul de cost; c) scopul urmărit (diagnostic iniţial, studiu epidemiologic, urmărirea eficienţei terapeutice a unui medicament); d) experienţa şi încrederea cercetătorului.

Comparând sensibilitatea, specificitatea, rapiditatea, simplitatea şi preţul de cost, s-a încercat găsirea unor tehnici care să exprime toate aceste cerinţe, să realizeze aşa-zisul „standard de aur". Din nefericire, nici o tehnică nu întruneşte toate cerinţele enunţate (Tabelul XXIV)

Tabelul XXIV

Compararea tehnicilor de diagnostic în infecţia cu Helicobacter pylori (163)

Testul / Tehnica	Ex. serologic	Testul respirator (14c şi 13c	Biopsie de mucoasă gastrică: Testul ureazei	Ex. pe amprente de mucoasă	Ex. histologic	Însămânţări pe medii de cultură	Hibridarea ADN	Ureea din sucul gastric
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sensibilitatea	+	+	+	+	+	+ + +	+	+
Specificitatea	+	+	+	+	+	+ + +	+ + +	+

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIV (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rapiditatea	+ + +	+ + +	+	+ + +	+	+	+	+ + +
Simplitatea	+	+	+ + +	+ + +	+	+	+	+ + +
Costul	+	+	+ + +	+ + +	+ + +	+	+	+ + +
Global	+ + +	+ + +	+	+	+	+	+	+

+ + + = foarte bun
+ + = bun
+ = slab

Acolo unde există posibilitatea, alegerea metodei de diagnostic se subordonează *scopului urmărit (163).*

Diagnosticul inițial al infecției este de preferat să fie stabilit cu o tehnică directă (prin care se vizualizează bacteria), dar care este în acelaşi timp şi invazivă. În acest sens se poate recurge la una dintre metodele histologice sau pe amprentă. Dacă avem în vedere rapiditatea, sensibilitatea şi specificitatea, colorațiile Gram, Wayson, May-Grünvald-Giemsa şi chiar Hematoxilină-Eozină oferă satisfacția unei acurateți ridicate şi a unui diagnostic rapid. Dispunerea peteşială a bacteriei poate să conducă la rezultate fals negative. Pentru a înlătura acest neajuns, testul histologic sau examenul pe amprentă de mucoasă se completează cu o variantă a testului ureazei. Prin combinarea examenului histologic cu testul ureazei sensibilitatea şi specificitatea cresc.

Examenul bacteriologic, în particular prin însămânțarea pe medii speciale de cultură, poate fi utilizat pentru realizarea diagnosticului inițial. Dificultățile apar însă începând cu transportul piesei biopsiate, apoi crearea condițiilor optime pentru dezvoltarea timp de 4–5 zile până la obținerea rezultatelor, restrânge utilizarea acestei tehnici pentru diagnostic.

ELISA este o tehnică rapidă, cu sensibilitate şi specificitate destul de ridicate. Întrucât nu există încă antigeni purificați şi standardizați în preparate comerciale, aplicarea tehnicii este limitată.

Pentru diagnosticul primar al infecției cu Helicobacter pylori se preferă asocierea: testul ureazei cu o variantă a examenului histologic.

Studiile epidemiologice presupun testarea unor grupe populaționale largi, cu risc de a contracta infecția. Testele serologice sunt de preferat când urmărim un astfel de obiectiv, deoarece 2–3 ml de sânge se obțin cu uşurință. Convingerea populației pentru a participa la un astfel de studiu este mai uşoară.

Testul respirator se pretează la un astfel de studiu, dar prețul de cost al aparaturii şi al tehnicii de determinare, limitează accesibilitatea spitalelor la această metodă. Alegerea unei tehnici invazive va reduce complianța bolnavului.

Deşi este preferat testul serologic, (ELISA) acesta are totuşi unele limite. Nu permite diferențierea dintre infecția activă (cu prezența bacteriei în stomac) şi bolnavii infectați anterior (cu infecția eradicată) dar la care se menține un titru ridicat al anticorpilor încă câteva luni.

Urmărirea eficienței tratamentului cu antibiotice presupune explorări multiple (cel puțin 2–3). prin recurgerea la metode invazive de diagnostic, o parte din bolnavi nu vor mai

Scanned with OKEN Scanner

răspunde chemărilor noastre. Scăderea lentă a titrului anticorpilor din ser limitează tehnicile serologice. Rezultatele fals pozitive interesează un procent ridicat de bolnavi. Rămâne testul respirator care se pretează la urmărirea bolnavilor infectaţi şi trataţi. În unele ţări, folosirea testului respirator cu ^{14}C este prohibită. Testul respirator cu ^{13}C are un preţ de cost foarte ridicat.

Rămâne de văzut în ce măsură tehnica determinării ADN-ului bacterian din materiile fecale va corespunde acestui deziderat.

Examenul bacteriologic, prin însămânţarea pe medii de cultură, oferă şi posibilitatea testării sensibilităţii la diferite antibiotice. Se ştie că bacteria poate dobândi rezistenţă în cursul tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

IX. HELICOBACTER PYLORI: MECANISME PATOGENETICE POSIBILE

Capacitatea unui microorganism (sau alt factor) de a produce o boală definește starea de patogenitate. Mecanismele prin care Helicobacter pylori interacționează cu diferitele structuri gastrice și duodenale, derivă din caracteristicile morfologice, enzimatice și eliberarea de toxine.

Forma spiralată și prezența flagelilor conferă bacteriei proprietăți distincte. În general, bacteriile care colonizează organe ce conțin mucus au o formă spiralată: exemplu – spirochetele din tractul genital, Campylobacter jejuni din tubul digestiv. Forma spiralată a bacteriei dă posibilitatea mobilității în mediu vâscos. În studii experimentale s-a dovedit că Helicobacter pylori se deplasează cu mare ușurință față de bacteriile flagelate, dar nespiralate.

Capacitatea de aderare și legare de celulele epiteliale a bacteriei, determină apariția unor leziuni la nivelul diferitelor structuri ale celulei.

Lectinele sunt molecule de obicei proteice, care se leagă selectiv cu grupările carbohidrate. Cele mai frecvent utilizate sunt lectinele din plante. Bacteria Helicobacter pylori are în structura peretelui celular lectine care permit legarea selectivă de diferite structuri ale celulei epiteliale (164). Mucusul gastric conține lectine ca locusuri țintă pentru Helicobacter pylori. Bacteria se leagă de mucinele sulfatate: L-fucoza, D-galactoza și acidul sialic.

Helicobacter pylori aderă de celula epitelială. Din interacțiunea bacterie-celulă rezultă un „piedestal", expresie a aderenței Helicobacter pylori la membrana celulei. Locul de acțiune pe membrana celulei epiteliale este reprezentat de gangliozide. Dintre acestea, sfingolipidele reprezintă structuri atașate la grupul terminal al grupărilor carbohidrate. Când celula suferă transformări maligne, acestea pot dispare.

Pe celula epitelială s-a izolat un glicerolipid ce reprezintă receptor pentru Helicobacter pylori (75). Acesta este prezent în cantitate mai mare în antru decât în zona fundică. În acest fel s-ar putea explica tendința bacteriei de a coloniza preferențial mucoasa antrală. Această clasă de lipide predomină în mucoasa gastrică a adulților. Prin studii experimentale s-a dovedit că Helicobacter pylori aderă selectiv în zonele membranei celulare unde există aglomerat acest glicerolipid.

Helicobacter pylori se atașează intim de celula epitelială, interacțiune din care rezultă o structură specifică numită „piedestal de atașare" (164).

În această zonă se produc leziunile celulare: dispariția microvililor și a citoscheletului.

Structura enzimatică a Helicobacter pylori permite bacteriei să supraviețuiască în mediul acid al stomacului, care este „ostil" pentru alte microorganisme. Prin hidroliza ureei de către urează rezultă amoniac, ce reprezintă un mijloc de protecție pentru bacterie, dar și un mecanism de agresiune față de unele structuri din mucoasa gastrică.

Catalaza este o enzimă ce protejează bacteria și face dificilă eradicarea infecției.

Proteazele bacteriene modifică proprietățile fizico-chimice ale mucusului gastric.

Fosfolipaza A_2 și C interacționează cu fosfolipidele din epiteliul gastric, generând diacil, gliceride, și în particular lizolecitina, ultima fiind un puternic toxic celular.

Scanned with OKEN Scanner

Toxinele bacteriei au fost demonstrate în vitro şi în vivo. Au natură proteică întrucât sunt susceptibile la digestia tripsinei. S-a descris o citotoxină care are greutatea moleculară de 80 KDa şi produce vacuolizarea celulelor epiteliului gastric. Este prezentă în mucoasă la 100% din bolnavii cu ulcer duodenal (165).

Inflamaţia locală (gastrita, duodenita) exprimă mecanismele imunologice declanşate de bacterie, ce au ca etapă intermediară infiltratul inflamator cu polimorfonucleare neutrofile şi mononucleare.

1. INTERACŢIUNEA BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI CU FACTORII DE AGRESIUNE CLORHIDROPEPTICĂ

Se ştie astăzi că ulcerul gastric şi duodenal este consecinţa dezechilibrului dintre factorii de agresiune şi apărare. Nu se ştie încă ce verigă patogenetică iniţiază acest dezechilibru. E posibil ca Helicobacter pylori, prin multiplele posibilităţi de acţiune asupra unor structuri gastrice, să dea răspuns la această întrebare.

1.1. Secreţia de acid clorhidric şi Helicobacter pylori

Acidul clorhidric este secretat de stomac la majoritatea mamiferelor. Rolul fiziologic al acidului clorhidric ar putea fi sintetizat astfel: a) reglează secreţia de gastrină, printr-un mecanism de feedback; b) activează pepsinogenul în pepsină; c) iniţiază digestia proteinelor încă din stomac; d) reglează absorbţia fierului şi calciului; e) barieră bactericidă ce previne popularea cu microorganisme a segmentului digestiv subiacent; f) modulează secreţia unor hormoni duodenali (secretina, CCK, glucagon etc.).

Dezechilibrul secreţiei de acid clorhidric poate urma două direcţii opuse: a) hiperclorhidria; b) hipoclorhidria sau aclorhidria.

Hipersecreţia de acid clorhidric o întâlnim mai frecvent în ulcerul duodenal şi sindromul Zollinger-Ellison. Consecinţa secreţiei crescute de acid clorhidric este ulcerul, cu variate localizări.

Hiposecreţia de acid clorhidric şi aclorhidria creşte în incidenţă cu vârsta. Este prezentă în multe boli digestive sau extradigestive: a) gastrita cronică atrofică; b) stomacul rezecat; c) după tratament cu antisecretoare; d) febră; e) infestaţii parazitare (Trypanosoma cruzi, Anchylostoma duodenale; Diphillobothrium latum etc.; e) infecţii virale; f) infecţia cu Helicopter pylori. Hipo sau aclorhidria are următoarele consecinţe: a) creşte nivelul seric al gastrinei; b) dezvoltarea tumorilor gastrice carcinoide; c) popularea bacteriană gastrică (cu aerobi şi anaerobi); d) creşte concentraţia de nitrozamine în sucul gastric; e) sindrom de malabsorbţie; f) predispoziţie pentru infecţii enterale.

Hipo şi aclorhidria a fost observată la voluntari după ingestia de Helicobacter pylori din cultură pură (166, 167). Reducerea secreţiei de acid clorhidric a apărut după 5–8 zile de la ingestie, s-a menţinut 27 de zile şi a revenit la valorile iniţiale în ziua 29 (167). În 1988 Graham şi colaboratorii demonstrează apariţia la un bărbat de 37 de ani a hipoclorhidriei iatrogene (168). Anterior, sănătos, i s-a efectuat săptămânal examenul gastroscopic într-un studiu cu aspirină. În săptămâna a doua prezintă greţuri, vărsături şi dureri abdominale. Tratamentul cu aspirină a fost întrerupt. Comparându-se secreţia acidă bazală din timpul episodului acut, s-a constatat că aceasta este de 7,4 ori mai mare decât cea anterioară. Histologic, mucoasa gastrică în acest episod a fost normală (chiar dacă bolnavul era sub tratament cu aspirină). În perioada când secreţia de acid clorhidric a crescut, histologic s-a observat un infiltrat inflamator acut şi prezenţa Helicobacter pylori. Ulterior s-a instalat

hipoclorhidria, iar histologic apare imaginea unei gastrite cronice. Prin ilustrarea acestui caz se demonstrează evoluția infecției iatrogene cu Helicobacter pylori, care parcurge două etape: a) creșterea secreției acide bazale, ca răspuns la infecția acută cu Helicobacter pylori; b) hipoclorhidria secundară gastritei cronice.

O observație interesantă este descrisă în 1977 de Wiersingo și Tytgat. Este vorba de un bolnav cu sindrom Zollinger-Ellison care în perioada 1973–1976 prezintă episoade repetate de activare a ulcerului duodenal, hemoragie digestivă superioară, care a necesitat tratament cu doze mari de antisecretorii. În 1977, după un episod acut intercurent (grețuri, vărsături, febră), tabloul clinic se ameliorează însă spontan în paralel cu apariția hipoclorhidriei și gastritei acute, dar cu menținerea hipergastrinemiei (169). La 8 luni de la episodul acut, se menține aclorhidria bazală, iar după stimularea maximală, debitul clorhidric nu depășește 1,20 mmol/oră (25). Histologic s-a remarcat infiltratul polimorf cu: limfocite, plasmocite și neutrofile. După descoperirea de către Marshall a bacteriei Helicobacter pylori, secțiunile histologice anterioare au fost reexaminate. Pe lamele anterioare episodului acut, Helicobacter pylori nu a fost identificat, dar bacteria a fost prezentă la toate examinările după episodul dispeptic acut. După 3 ani, secreția acidă bazală și stimulată revine la valorile inițiale. Bolnavul rămâne asimptomatic 7 ani. În această perioadă, stomacul era „colonizat“ cu Helicobacter pylori. În anul 1987, s-au introdus 40 mg omeprazol/zi și simptomele dispar complet. În 1989, s-a diagnosticat la nivelul corpului gastric o tumoră carcinoidă. Această observație clinică aduce în discuție o problemă de etică medicală. Sindromul Zollinger-Ellison ar putea fi tratat prin popularea stomacului cu Helicobacter pylori, atunci când nu avem alte mijloace la îndemână? Există și cercetări (pH-metrie gastrică timp de 24 de ore) în care nu se remarcă modificarea secreției de acid clorhidric la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori (170).

1.1.1. Mecanismele prin care Helicobacter pylori realizează hipoclorhidria

S-a observat că Helicobacter pylori stimulează eliberarea de histamină din mastocite în prezența acizilor biliari conjugați și neconjugați. Este posibil ca bacteria să producă o depleție de histamină și în absența acizilor biliari. La adulții infectați cu Helicobacter pylori, conținutul în histamină din mucoasa gastrică (zona oxintică) este de 29,76 ± 6,1 μmg/g mucoasă și crește după eradicarea infecției la 37,65 ±9,0 μg/g (171). La copiii infectați, histamina din mucoasa gastrică este de 33,06 ±10,5 μg/g și crește la 57,12 ± 21,7 μg/g după eradicarea infecției (171). Reducerea concentrației de histamină din zona celulelor parietale ar putea fi un mecanism posibil prin care Helicobacter pylori scade secreția de acid clorhidric.

Relația hipoclorhidrie – ingestia Helicobacter pylori, sugerează existența unui efect direct sau indirect al bacteriei asupra celulei parietale. În studii experimentale s-a dovedit că proteinele din structura bacteriei pot interacționa cu celula parietală (172). Fenomenul nu a putut fi reprodus cu extractul proteic al bacteriei Campylobacter jejuni ce are unele similitudini morfologice și antigenice cu Helicobacter pylori. Inhibiția secreției de acid clorhidric este de 65–100% (în medie 81%), comparabilă cu cimetidina – blocant al receptorilor H_2 (172). Factorul inhibitor este de natură proteică și are o greutate moleculară de 12–14.000 KDa. Este inactivat în 30 de minute la temperatura de 60°C (172). Se presupune că factorul inhibitor acționează pe H^+/K^+ – ATP-aza. Secreția de acid clorhidric este rezultatul stimulării celulei parietale de către factorii hormonali, nervoși și umorali. Etapa finală a secreției de acid clorhidric este stimularea H^+/K^+ ATP-azei situată la polul apical al celulei (Fig. 9). Ionul de amoniu acționează competitiv

Scanned with OKEN Scanner

cu hidrogenul pentru H^+/K^+ ATP-aza şi astfel, în loc de H^+, celula parietală excretă ioni de amoniu (164).

Într-o manieră similară cu celula epitelială care secretă bicarbonat, Helicobacter pylori generează bicarbonat şi amoniu cu consum de H^+, conform reacţiei următoare (73):

$$\left.\begin{matrix}NH_2 \\ NH_2\end{matrix}\right> C = O + 2\,H_2O + H^+ \xrightarrow{\text{urează}} 2\,NH_4 + HCO_3^-$$

Amoniul este utilizat de bacterie ca sursă de azot pentru sinteza proteică, iar pe de altă parte inhibă ciclul acizilor tricarboxilici din celulele aerobe, şi astfel previne generarea de ATP. Helicobacter pylori utilizează ureea în concentraţie fiziologică pentru a neutraliza H^+ din sucul gastric (73). Prin acest mecanism s-ar putea explica cel puţin în parte hipoclorhidria. Nu este clar dacă mecanismul enunţat este suficient să neutralizeze secreţia celulelor parietale în timpul stimulării cu pentagastrină.

În cercetările noastre am observat că la bolnavii infectaţi nivelul amoniacului din sucul gastric este semnificativ crescut (Tabelul XXIII). pH-ul alcalin al sucului gastric poate fi dat de însuşi amoniul care are caracteristicile chimice ale bazelor.

Încă în 1968, Davenport sugerează că lezarea *barierei – mucoasei gastrice* conduce la retrodifuziunea H^+ în interstiţiu. În lumenul gastric, secundar retrodifuziunii, apare hipoclorhidria. Mucusul gastric reprezintă prima componentă a barierei care se opune retrodifuziunii H^+. Prin activitatea proteazică, Helicobacter pylori alterează proprietăţile fizico-chimice ale mucusului, şi în felul acesta crează condiţii pentru retrodifuziunea H^+.

Prin studii în vitro s-a observat că mucusul gastric al bolnavilor infectaţi conţine mari cantităţi de amoniu, care neutralizează H^+ ce traversează stratul de mucus (Fig. 10). Cum reiese din Fig. 10 (explicaţia este ipotetică), mecanismul prin care se realizează hipoclorhidria se desfăşoară în grosimea stratului de mucus. Pentru a neutraliza H^+, trebuie să fie suficiente grupări hidroxil. Rolul central în neutralizarea H^+ revine ionului de amoniu. S-au descris cazuri de hiperamoniemie idiopatică la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. La o persoană de 70 kg, pe zi se produc aproximativ 4 l de suc gastric şi salivă, cu o concentraţie a ureei de 3 mmol/l. Dacă în stomac este hidrolizată numai o jumătate din cantitatea de uree prezentă, concentraţia amoniacului în lichidele organismului va creşte la 300 μmol/l. Aceste modificări umorale ar putea explica apariţia unor simptome generale la bolnavii infectaţi.

Inflamaţia acută, dar mai ales cronică, care presupune infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile, respectiv monocite, poate influenţa secreţia de acid clorhidric. Obstrucţia glandelor gastrice prin infiltratul celular inflamator ar putea opri fluxul de acid spre lumenul gastric (174).

Sintetizând informaţiile din literatură, Helicobacter pylori realizează hipoclorhidria prin mai multe mecanisme: a) depleţia de histamină din mucoasa gastrică (zona oxintică); b) acţiunea directă a unei toxine bacteriene pe celula parietală; c) inhibarea de către ionul de amoniu a K^+/H^+ ATP-aza; d) inhibarea ciclului acizilor tricarboxilici; e) neutralizarea H^+ de către ionul de amoniu; f) obstrucţia glandelor gastrice şi împiedicarea fluxului acid spre lumen; g) retrodifuziunea H^+ în interstiţiu.

Indiferent de mecanismul care predomină, este cert că după eradicarea infecţiei, secreţia de acid clorhidric revine la valorile iniţiale, chiar cu menţinerea gastritei. Intervalul de timp în care stomacul redobândeşte capacitatea secretorie normală este de 5 – 250 zile de la infecţie (172).

Antisecretoarele rămân încă mijlocul terapeutic la care recurgem cel mai frecvent pentru tratamentul ulcerului gastric şi duodenal. Din această perspectivă s-a urmărit

Scanned with OKEN Scanner

efectul hipoclorhidriei sau a clorhidriei induse de aceste droguri asupra populării stomacului cu Helicobacter pylori. S-a observat că blocanţii receptorilor H_2, deşi după 8 săptămâni de tratament asigură o rată a cicatrizării ulcerului aproape de 100%, nu influenţează Helicobacter pylori. După tratament toţi bolnavii infestaţi rămân cu Helicobacter pylori (175). Se ştie că Helicobacter pylori este sensibil la pH-ul acid. Mediul intragastric este „ostil" bacteriei Helicobacter pylori. Este posibil ca pentru colonizarea iniţială să fie necesară o supresie tranzitorie a secreţiei de acid clorhidric. Nu se ştie în ce măsură antisecretoarele predispun la infecţia cu Helicobacter pylori. Odată bacteria ajunsă pe suprafaţa epiteliului gastric, sunt puse în funcţiune mecanismele de apărare, care permit supravieţuirea în mediu acid. Omeprazolul în doză de 2 x 20 mg/zi, după 28 de zile de tratament realizează clearance-ul bacteriei la 55% (176). Nu se ştiu exact mecanismele prin care Omeprazolul interacţionează cu Helicobacter pylori.

1.2. **Gastrina în infecţia cu Helicobacter pylori**

După cum rezultă din capitolul precedent, în evoluţia infecţiei cu Helicobacter pylori apar modificări ale secreţiei gastrice acide-hipoclorhidria. Creşterea gastrinei serice este una dintre consecinţele hipoclorhidriei. În majoritatea cercetărilor se confirmă hipergastrinemia la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. Nu se ştie încă mecanismul (sau mecanismele) prin care bacteria augmentează secreţia de gastrină.

Activitatea ureazică a bacteriei din care rezultă amoniu, ar putea fi un mecanism de acţiune. Se ştie de multă vreme că secreţia de gastrină este reglată printr-un mecanism de feed-back. Când pH-ul gastric este acid, secreţia de gastrină scade. Alcalinizarea antrală va conduce la stimularea secreţiei de gastrină. Aşa se explică nivelul crescut al gastrinei în anemia Biermer sau după tratamentul cu antisecretoare. E posibil ca amoniul produs de bacterie pe suprafaţa epiteliului gastric să creeze un „microclimat" alcalin, prin care să stimuleze secreţia de gastrină (177). Accesul ionului de H^+ spre zona pH – sensibilă a celulelor G este împiedicat de amoniacul din stratul de mucus (173). Prin infuzia stomacului cu uree, nivelul seric al gastrinei creşte la bolnavii infectaţi (177). Fenomenul se explică prin producerea de amoniac.

Cercetări mai recente demonstrează un răspuns exagerat al celulelor G la stimulii alimentari (în prezenţa Helicobacter pylori) şi care dispare după eradicarea infecţiei. Pentru a se îndepărta factorul intraluminal (alimentar) s-a stimulat secreţia de gastrină cu Bombesină. S-a observat că la bolnavii cu ulcer duodenal şi infectaţi apare un răspuns secretor gastrinic amplificat, dar care se normalizează după eradicarea infecţiei (178). S-a presupus că medicaţia antibacteriană ar putea influenţa secreţia de gastrină. La bolnavii neinfectaţi, dar trataţi cu triplă asociere, (schemă terapeutică identică cu cea folosită la bolnavii infectaţi), nivelul gastrinei serice nu se modifică post-terapeutic. Deci antibioticele nu influenţează activitatea celulelor G antrale.

Bazal, gastrina serică la bolnavii infectaţi a fost de 63,4 ± 29,5 pg/ml, iar după eradicarea infecţiei a scăzut la 34,2 ±6,0 pg/ml (179).

La copiii infectaţi cu Helicobacter pylori s-a observat o creştere a numărului de celule G antrale, dar care scad semnificativ după eradicarea infecţiei (180). Nu s-a observat o corelaţie între nivelul seric al gastrinei şi numărul de celule G antrale.

Concentraţia gastrinei din mucoasa antrală este semnificativ crescută înainte de eradicarea infecţiei, dar revine la valori normale după tratament cu antibiotice.

Între celulele G antrale şi celulele D (producătoare de somatostatina) există o relaţie anatomo-funcţională. Celulele D emit prelungiri citoplasmatice care vin în contact cu

Scanned with OKEN Scanner

celulele G. Printr-un mecanism paracrin, somatostatina inhibă secreția de gastrină. Raportul numeric celule D/G influențează nivelul secreției de gastrină. După eradicarea infecției s-a observat o creștere a numărului de celule D antrale (181). Din perspectiva acestor rezultate, creșterea secreției de gastrină în prezența Helicobacter pylori se poate explica prin cel puțin două mecanisme: a) stimularea celulei G; b) „scăparea" celulelor G de sub controlul inhibitor al somatostatinei.

Creșterea sensibilității celulelor G la stimuli nespecifici, probabil prin intervenția unor factori bacterieni, ar putea fi un alt mecanism al hipergastrinemiei.

Infecția cu Helicobacter pylori amorsează mecanismele imunologice (umorale și celulare), locale și sistemice. Într-un studiu se face corelația între infiltratul inflamator din jurul celulelor G și secreția de gastrină (Wyatt și colaboratorii, cit. de 177). Hipergastrinemia ar fi rezultatul gastritei antrale, deoarece odată cu eradicarea infecției se realizează și resorbția procesului inflamator. Dintre mediatorii imunostimulării locale, interleukina – 1B exercită efect stimulator direct pe celula G. Această acțiune pare a fi independentă de cAMP și sistemul Ca/fosfolipid (182). Interleukina – 1B este eliberată din macrofagul activat prezent în mucoasa gastrică. Proliferarea celulelor endocrine din stomac reprezintă etapa premergătoare apariției tumorilor carcinoide.

Pe un grup de subiecți asimptomatici dar infectați, s-a urmărit gastrinemia timp de 24 de ore (192). S-a observat o creștere semnificativă a nivelului gastrinei serice la subiecții infectați față de cei neinfectați (192). Hipergastrinemia prelungită poate induce o creștere a masei celulelor parietale, hiperclorhidrie, iar cu timpul la dezvoltarea ulcerului duodenal.

Ca și în cazul hiperclorhidriei, hipergastrinemia este tranzitorie, revine la valori normale după eradicarea infecției.

Gastrina este un hormon cu rol trofic pe celulele parietale, endocrine, epiteliul gastric și intestinal. Hipergastrinemia determină stimularea celulelor parietale și endocrine. Consecința (teoretică) este hipersecreția de acid clorhidric. Prin pH-metrie se dovedește în schimb o hipoclorhidrie. În realitate, se produce un exces de acid clorhidric, dar care este neutralizat prin mecanismele prezentate la capitolul *„Secreția de acid clorhidric și infecția cu Helicobacter pylori"*.

Excesul de gastrină are și consecințe funcționale. Crește presiunea sfincterului esofagian inferior și relaxează sfincterul piloric favorizând astfel refluxul duodeno-gastric.

Helicobacter pylori induce hipergastrinemie prin mai multe mecanisme posibile: a) microclimatul alcalin de pe suprafața epiteliului gastric; b) hiperplazia celulelor G (la copii?); c) inhibarea sau reducerea numărului de celule D antrale; d) stimularea directă a celulelor G de un factor bacterian; e) infiltratul inflamator din jurul celulei G; f) interleukina – 1B eliberată din macrofagele activate.

1.3. Pepsinogenul în infecția cu Helicobacter pylori

Începând din anul 1952 și până în prezent, o serie de studii au dovedit că pepsinogenul seric este crescut la bolnavii cu ulcer duodenal. Nivelul ridicat al pepsinogenului din ser reflectă creșterea capacității secretorii (acid clorhidric și pepsină) a mucoasei gastrice.

Electroforetic din mucoasa gastrică s-au izolat 7 proteaze (pepsinogeni). Sunt numerotați Pg1–Pg7 în ordinea descreșterii mobilității anodale. Pg1–5 diferă imunologic și ca origine de Pg6–7. Astăzi Pg1–5 sunt cunoscuți sub denumirea de PG I, sau PG A, iar Pg6–7 ca PG II sau PG C. PG A este precursor al pepsinei A, iar PG C al pepsinei C.

PG I este secretat de celulele zimogene din zona parietală (oxintică) a stomacului, iar PG II de celulele principale (zimogene) din antru și duoden, iar în cantități mici din zona oxintică.

La bolnavii infectaţi, nivelul seric al PG I este semnificativ crescut faţă de cazurile cu Helicobacter pylori negativ (183). Există o corelaţie între PG I din ser şi scorul inflamator. Corelaţia a fost observată numai în cazul gastritei fundice, şi nu în gastrita antrală. Plecând de la acest rezultat, s-a sugerat că PG I ar putea fi un marker al severităţii gastritei (183). PG I din ser reflectă capacitatea secretorie a stomacului şi severitatea gastritei.

La o lună după întreruperea tratamentului şi eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori, PG I scade la valori comparative cu ale persoanelor sănătoase. În acelaşi interval, scorul inflamator scade cu 55%. Deşi nivelul seric al PG I este crescut în prezenţa bacteriei, masa celulelor zimogene nu pare a fi influenţată.

PG A şi PG C din ser reflectă infecţia gastrică cu Helicobacter pylori cu următorii parametri de eficienţă: a) PG A – sensibilitatea 89%, specificitatea 43%, valoarea predictivă pozitivă 83%, iar valoarea predictivă negativă 56%; b) PG C – sensibilitatea 33%, specificitatea 100% valoarea predictivă pozitivă 100%, iar valoarea predictivă negativă 33% (184). Valoarea acestor parametri exprimă un fenomen – creşterea pepsinogenului seric la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. PG A şi PG C nu reprezintă însă mijloace fidele de diagnostic în infecţia cu Helicobacter pylori.

Noi am urmărit PG I din ser la bolnavii cu diferite suferinţe gastrice şi duodenale. Se constată o creştere a nivelului seric al PG I la toate categoriile de bolnavi infectaţi cu Helicobacter pylori (Tabelul XXV).

În ulcerul duodenal cu Helicobacter pylori, PG I din ser a atins nivelul maxim. În ulcerul gastric creşte PG II (186). Raportul PG I/PG II este crescut în ulcerul duodenal şi are valoare scăzută în ulcerul gastric.

Tabelul XXV

Concentraţia PG I din ser la bolnavii cu diferite suferinţe gastro-duodenale şi infectaţi cu Helicobacter pylori (185).

Boala	Nr. cazuri	Helicobacter pylori +			Helicobacter pylori –		
		Nr.	%	PG I (ng/ml)	Nr.	%	PG I (ng/ml)
Ulcer gastric	15	11	73,3	132,81 ±56,94	4	26,6	96,75 ±64,67
Ulcer duodenal	16	10	62,5	167,80 ±85,15	6	37,5	123,33±83,02
Gastrită cronică	13	5	38,4	81,60±48,03	8	61,5	58,5 ±59,25
Stomac operat	11	5	45,4	146,80±156,53	6	54,5	67,00 ±51,45
Cancer gastric	7	7	100	126,0±89,19	–	–	–
Control (sănătoşi)	6	3	50	84,00±13,85	3	50	114,00 ±67,01
Total	68	41	60,2	133,32±78,87	27	39,8	109,15 ±60,45

S-a încercat descifrarea mecanismului (mecanismelor) prin care Helicobacter pylori stimulează masa celulelor zimogene. În acest scop s-au luat în studiu bolnavi cu insuficienţă renală cronică şi bolnavi infectaţi cu Helicobacter pylori şi fără Helicobacter pylori (187). S-a observat că la bolnavii infectaţi şi cu insuficienţă renală cronică, concentraţia amoniacului din sucul gastric este semnificativ mai mare decât la cei neinfectaţi (187). Pepsinogenul I din ser la bolnavii cu insuficienţă renală cronică şi infectaţi cu Helicobacter pylori este dublu faţă de cei neinfectaţi (187). Comparând cele două loturi de bolnavi cu insuficienţă renală cronică, deducem că nu alterarea funcţiei renale este cauza creşterii PG I din ser, ci prezenţa în stomac a Helicobacter pylori (187). Concentraţia amoniacului

Scanned with OKEN Scanner

din sucul gastric se corelează cu nivelul PG I din ser (187). Infiltratul cu polimorfonucleare neutrofile şi mononucleare din mucoasa gastrică este influenţat de concentraţia amoniacului din sucul gastric (187). Din analiza bolnavilor cu gastrită cronică de diferite grade rezultă că PG I este crescut în toate cazurile cu Helicobacter pylori (Tabelul XXVI).

Tabelul XXVI

Concentraţia PG I din ser la bolnavii cu gastrită cronică şi infectaţi cu Helicobacter pylori (185).

Tipul de gastrită	Helicobacter pylori +		Helicobacter pylori –	
	Nr.	PG I (ng/ml)	Nr.	PG I (ng/ml)
Gastrită cronică superficială	27	142,22 ±90,93*	17	118,29 ±84,62
Gastrită cronică cu atrofie parţială a glandelor	4	139,25 ±32,53**	3	91,00 ±95,35
Gastrită cronică atrofică	5	60,40 ±17,91**	2	17,00 ±9,89
Gastrită cronică asociată cu metaplazie intestinală	10	107,30 ±58,68**	3	33,30 ±13,08
Structură histologică normală	6	132,00 ±90,33	4	103,00 ±59,12

* $p > 0{,}05$; ** $p < 0{,}01$

Chiar şi în cazurile cu gastrită cronică atrofică, PG I din ser este semnificativ crescut la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori (Tabelul XXVI).

Într-un studiu recent, s-a observat că la bolnavii infectaţi activitatea peptică a mucoasei gastrice este scăzută faţă de cei neinfectaţi (193). După eradicarea infecţiei, activitatea peptică creşte. La prima vedere, aceste rezultate sunt în contradicţie cu cele prezentate anterior. Studiul urmăreşte însă numai pepsina (pepsinogenul activat) din mucoasa gastrică. Dacă se dozează pepsinogenul se constată că acesta are valori comparabile cu ale persoanelor necontaminate. Sinteza şi stocarea pepsinogenului, interpretate din perspectiva acestui studiu, nu sunt influenţate de Helicobacter pylori. Scăderea activităţii peptice din mucoasa gastrică se poate explica prin mai multe posibilităţi: a) inactivarea locală de către bacterie sau metaboliţii acesteia; b) pasajul în circulaţia sanguină prin epiteliu cu permeabilitatea modificată; c) utilizarea pepsinogenului ca substrat energetic pentru bacterie; d) existenţa unei proteine inhibitorii; e) eliberarea excesivă de pepsinogen în lumenul gastric (193). Ipoteza trecerii pepsinogenului în circulaţia sanguină este sprijinită şi de celelalte cercetări ce confirmă nivelul seric ridicat.

Secreţia de pepsinogen este stimulată şi de alţi factori: caeruleina, CCK-8, secretina, VIP, agenţi colinergici, beta-simpatico-mimetice, alcoolul, aspirina, acizii biliari, histamina etc.

Gastrina de asemenea stimulează secreţia de PG I. După cum s-a văzut în capitolul anterior, gastrina serică este crescută în prezenţa Helicobacter pylori. Bacteria creşte secreţia de pepsinogen şi printr-un mecanism gastrinic.

Raportul PG I/PG II scade în gastrita cronică şi este propus ca un test diagnostic. Amoniacul este unul dintre mecanismele ce iniţiază procesul gastrinic.

În mediul acid, pepsinogenul se transformă autocatalitic în pepsină, ultima realizând liza celulelor.

Sintetizând datele din literatură şi experienţa proprie, se pare că Helicobacter pylori stimulează secreţia de pepsinogen prin mai multe mecanisme: a) secreţia crescută de

gastrină; b) activitatea ureazică – via ionul de amoniu; c)infiltratul inflamator din jurul celulelor zimogene; d) retrodifuziunea H^+ în interstițiu.

Prin stimularea secreției de pepsină crește riscul ulcerogen. Helicobacter pylori intervine în ulcerogeneză și prin acest mecanism.

2. IMPACTUL HELICOBACTER PYLORI CU MIJLOACELE DE APĂRARE ALE STOMACULUI

Echilibrul dintre factorii de agresiune și mecanismele de apărare este modificat prin impactul bacteriei cu principalele mijloace defensive ale stomacului. Produșii de metabolism ai bacteriei, enzimele (ureaza, mucinazele, proteazele, fosfolipaza, catalaza etc.), factorii citotoxici, factorii de aderență etc., interacționează cu toate structurile barierei mucoasei gastrice.

Bariera mucoasei gastrice reunește structuri morfofuncționale, unele în dinamică continuă. Acest din urmă aspect face să nu poată fi definită numai pe baze strict anatomice. Conceptul de barieră a mucoasei gastrice a fost formulat încă din 1933 de Teorell (cit. de 188). În 1960, Davenport a descris bariera mucoasei gastrice ca proprietatea mucoasei de a preveni retrodifuziunea H^+ din lumen în interstițiu. În ultimii ani s-a demonstrat că mucusul și bicarbonatul secretat de celulele epiteliale reprezintă cele mai eficiente mijloace de apărare și neutralizare a H^+, constituind așa-zisa „barieră mucus-bicarbonat". Văzută dintr-o perspectivă anatomică, apărarea mucoasei gastrice poate fi concepută prin intervenția a două mecanisme: a) preepitelial, ca primă linie de apărare reprezentat de stratul de mucus și bicarbonatul secretat de celula epitelială; b) postepitelial, ce include circulația sanguină din mucoasă și statusul acido-bazic tisular prin care se neutralizează H^+ retrodifuzat.

Interpretate într-un concept fiziopatologic, mijloacele de apărare ale stomacului pot fi grupate astfel: a) extrinseci (stratul de mucus, bicarbonatul, circulația sanguină din mucoasă); b) intrinseci (surfactantul, mucusul intracelular, joncțiunile intercelulare) (189).

Îmbinând elementele anatomice cu cele fizico-chimice, componentele barierei mucoasei gastrice pot fi structurate astfel: a) stratul protector de mucus; b) bicarbonatul secretat de celulele epiteliale; c) membrana apicală a celulelor epiteliale, peste care este un strat fin de fosfolipide (surfactant); d) epiteliul gastric; e) membrana bazală; f) circulația sanguină gastrică (Fig. 11). Fiecare componentă va fi descrisă în subcapitolele următoare. Înainte de a prezenta impactul Helicobacter pylori cu fiecare component structural al barierei mucoasei gastrice și pentru o mai bună înțelegere a patogenității, vom descrie proprietatea de aderare a bacteriei la epiteliul gastric.

2.1. Aderarea Helicobacter pylori la celulele epiteliului gastric

Aderarea bacteriei pe suprafața celulei epiteliului gastric reprezintă un mecanism patogenetic. Un mecanism similar a fost descris la E. coli enteropatogen, necesar și important pentru „inițierea" bolii intestinale.

Atașarea Helicobacter pylori de celula epitelială se realizează printr-o structură specializată numită „piedestal" (adhesion pedestal), structură prin care bacteria interacționează cu celulele.

Prin studii în vitro pe culturi de celule, s-a demonstrat că Helicobacter pylori aderă într-un procent de 75,2% din totalul celulelor, numai după o oră și jumătate de incubare (190). Electronomicroscopic s-a observat o strânsă interacțiune (apropiere) între

membrana celulei şi peretele bacteriei (190). Pe suprafaţa unei celule pot să adere până la 20 bacterii. În vitro nu s-a constatat pierderea microvililor şi nici apariţia „piedestalului" la locul de impact al bacteriei cu celula. Prezenţa piedestalului a fost demonstrată pe studii in vivo. S-a formulat ipoteza că receptorii ce mediază aderarea nu sunt distribuiţi pe toată suprafaţa celulei, aceştia sunt specifici pentru Helicobacter pylori.

Rata aderării bacteriei la celulă scade în condiţii aerobe, dar creşte în mediu microaerofilic. Formele cocoide nu aderă de celula epitelială. Ataşarea (în vivo) a bacteriei de membrana celulară este mediată de fibronectină şi laminină.

Studiile efectuate pe secţiuni de mucoasă gastrică antrală descriu trei tipuri de aderare a bacteriei la celulele epiteliale: a) aderare prin „piedestal", când celula prezintă o excrescenţă în formă de cupă; b) aderarea se produce într-o adâncitură în celula epitelială; c) bacteria se ataşează de celulă într-o zonă în care microvilii dispar dar fără a se modifica conturul celulei (Fig. 12). În 67% bacteriile aderă de celulă prin „ataşare" fără a modifica conturul celulei, 17% prin adâncire în celula epitelială şi 16% prin „piedestal" (191).

Când mai mult de 20% din bacterii sunt aderate de membrană, în celulă apar fenomene degenerative.

Degenerarea celulară este definită prin: aspect neregulat (zdrenţuit al celulei), creşterea raportului nucleo-citoplasmatic, „îngrămădirea" nucleului spre extremitatea apicală a celulei. Leziunile degenerative sunt mai severe când bacteria migrează între celule sau când există „aglomerări" de microorganisme în criptele gastrice. Probabil, unele toxine elaborate de bacterie se acumulează în concentraţie crescută în aceste zone.

Când procentul de aderare a bacteriilor la celulă este crescut, se remarcă depleţia mucusului din celulă. Când intraepitelial apare infiltratul cu polimorfonucleare neutrofile, procesul de aderare bacteriană scade. Acesta poate fi consecinţa răspunsului imun local. Prin acoperirea bacteriei cu IgA se reduce rata aderării la celula epiteliului gastric, dar în acelaşi timp se produce opsonizarea bacteriei, activarea complementului, generarea de factori chemotactici pentru polimorfonucleare neutrofile. Aderarea bacteriei la celule se realizează printr-o structură fibrilară în compoziţia căreia intră hemaglutinina (N-acetyl-neuraminyllatoase) (Evans şi colab., cit. de 191).

O consecinţă particulară a aderării bacteriei este apariţia intracelulară a unor spaţii chistice. Semnificaţia lor nu este cunoscută. Modificări chistice similare au fost văzute şi în celulele gastrice neoplazice. Helicobacter pylori nu aderă de celula neoplazică (190). Acestea sunt celule transformate şi probabil nu posedă receptori pentru Helicobacter pylori.

Prezenţa leziunilor degenerative, când sunt mai multe bacterii aderate de celulă, aduce în discuţie două aspecte: a) într-adevăr leziunile celulare să fie produse de bacterie; b) aderarea bacteriană să fie preferenţială pentru celulele anterior lezate.

În zona de contact celulă-bacterie apare o acumulare de lizozomi şi vacuolizarea reticului endoplasmatic.

Consecinţa aderării bacteriei la celula epiteliului gastric: a) colonizarea durabilă a stomacului cu Helicobacter pylori; b) inducerea de leziuni degenerative în celulele epiteliului gastric.

2.2. Acţiunea Helicobacter pylori asupra mucusului gastric

Mucusul gastric reprezintă prima structură a barierei mucoasei gastrice, care vine în contact cu factorii intraluminali. Este dispus ca un „covor" peste celulele epiteliale. Deţine un rol important în protecţia mucoasei faţă de secreţiile proprii ale stomacului (acid

Scanned with OKEN Scanner

clorhidric, pepsină), iritanții mecanici și chimici. Are grosimea de 192–500 μm. Între stratul de mucus și epiteliu se creează un mediu neutru spre alcalin, unde există condiții optime pentru dezvoltarea și multiplicarea Helicobacter pylori. Menținerea acestui mediu depinde de integritatea stratului de mucus. Forma spiralată și prezența cililor facilitează deplasarea bacteriei în stratul de mucus.

Glicoproteinele sunt elementele de bază din structura mucusului. Ele reprezintă 60–70% din greutatea sa. Mucusul este secretat de celulele epiteliului de suprafață, glandele antrale, fundice și celulele istmice. Există două straturi de mucus: a) extern, ce acoperă epiteliul; b) intracelular, de la extremitatea apicală a celulei. Stratul de mucus extracelular este într-un echilibru dinamic cu cel intracelular. Ca structură de protecție, participă în primul rând mucusul extracelular. Prin îndepărtarea stratului superficial, permeabilitatea mucoasei pentru H^+ crește cu 42–47%. În același timp, dispărând „covorul“ de protecție, dispar și condițiile optime de multiplicare ale Helicobacter pylori. Epiteliul rămâne neprotejat, vulnerabil la alți factori de agresiune.

Compoziția mucusului extra și intracelular diferă. Mucusul extracelular conține: lipide neutre – 61,7%, glicolipide – 28,7%, fosfolipide – 9,8%. În mucusul intracelular, proporția se schimbă: lipide neutre – 45,3%, glicolipide – 38% și fosfolipide 16,7% (188). În condițiile infecției cu Helicobacter pylori, compoziția și grosimea stratului de mucus se modifică (196). Prin reducerea grosimii stratului de mucus, acesta își pierde proprietățile de apărare a structurilor subiacente.

Glicoproteinele mucusului gastric au ca elemente de construcție 4 subunități de mărime egală, unite prin legături disulfidice (Fig. 13). Fiecare subunitate este formată dintr-o componentă centrală (core) proteică, de care se atașează monozaharidele. Componenta proteică are două segmente: un segment liber, prin intermediul căruia se realizează legătura disulfidică și o porțiune glicozidată, de care sunt atașate monozaharidele. Fiecare subunitate seamănă cu o perie de spălat sticle (Fig. 13).

Greutatea moleculară a mucusului este de douăzeci milioane Daltoni. O moleculă de glicoproteină are 85% din greutate reprezentată de grupările carbohidrate, și numai 15% proteine. Unitățile carbohidrate se unesc cu axa proteică în poziția serinei și treoninei. O moleculă de glicoproteină conține aproximativ 600 legături carbohidrate. Compoziția de grupări carbohidrate diferă în funcție de grupa sanguină. La persoanele de grupa 0I lipsește N-acetylgalactozamina terminală, dar este prezentă la persoanele de grupă sanguină A. La grupa B, N- acetylgalactozamina este înlocuită cu galactoza. Monozaharidele identificate în structura glicoproteinelor sunt reprezentate de: galactoza, fucoza, N-acetylgalactozamina, N-acetyl-glucozamina și acidul sialic. Ulcerul duodenal este asociat cu grupa sanguină 0, ce reprezintă în același timp un marker genetic. Nu s-a observat asocierea Helicobacter pylori cu grupa sanguină (197). Compoziția glicoproteinelor mucusului gastric nu influențează contaminarea stomacului cu Helicobacter pylori.

Porțiunea neglicozidată reprezintă 25% din axul central. Este bogată în cisteină, prin care se asigură legăturile disulfidice necesare unirii celor 4 subunități (Fig. 13). Fragmentul de proteină neglicozidată este susceptibil de „atac“ al enzimelor proteolitice (pepsină, tripsină etc.) endogene și al proteazelor bacteriei Helicobacter pylori. Polimerizarea unității glicozidate prin legăturile disulfidice dă glicoproteinei forma „aripilor morii de vânt“ (Fig. 13).

Celulele mucoase adiacente celulelor parietale secretă glicoproteine sulfatate. Glicoproteinele ce conțin monozaharide neutre, au afinitate pentru colorantul PAS (Periodic Acid Schiff). Epiteliul de suprafață produce mucus cu mai puține grupări sulfatate.

Scanned with OKEN Scanner

Glicoproteinele ce au în structura lor grupări anionice (esteri sulfaţi, acid sialic) au afinitate pentru coloranţii bazici (albastru alcian). În funcţie de compoziţia lor, glicoproteinele mucusului gastric se clasifică în neutre şi acide (sulfatate şi non-sulfatate). Glicoproteinele neutre predomină în celulele epiteliului de suprafaţă, iar cele sulfatate în celulele criptice. La adult domină glicoproteinele neutre. Cele acide apar în condiţiile metaplaziei intestinale.

Integritatea stratului de mucus este menţinută de factorii ce controlează sinteza şi secreţia, iar pe de altă parte de cei care intervin în distrucţia structurilor glicoproteinelor. Alterarea acestui delicat echilibru va conduce la apariţia leziunilor gastrice.

Sinteza axului central (core) proteic se realizează în celula epitelială la nivelul ribozomilor. Sinteza nu este uniformă în toate celulele. În antru este mai accelerată în celulele tinere din fundul criptelor, şi descreşte cu aproximativ 50% în celulele de suprafaţă.

Prostaglandinele din seria E deţin un rol central în stimularea sintezei de mucus.

În zona de aderenţă a bacteriei cu Helicobacter pylori, în celula epitelială, se produce o depleţie a mucusului (191). Fenomenul poate fi expresia inhibării de către factori bacterieni a sintezei de mucus intracelular. După eradicarea infecţiei, cantitatea de mucus intracelular este comparabilă cu a persoanelor sănătoase.

Prin incubarea Helicobacter pylori cu glicoproteinele mucusului gastric, s-a observat că bacteria eliberează proteaze (de tip endopeptidaze) care „atacă" regiunea neglicozilată a glicoproteinelor (70). Prin acest mecanism se realizează dezintegrarea structurii polimerice a glicoproteinelor şi formarea de glicopeptide cu greutatea moleculară de aproximativ 500 KDa. Proteazele bacteriene acţionează într-o manieră similară cu pepsina. Prin această verigă patogenetică, bacteria reduce vâscozitatea mucusului şi proprietatea de a preveni retrodifuziunea cu H^+. Prin alterarea integrităţii stratului de mucus, epiteliul subiacent devine vulnerabil unor factori de agresiune endoluminali (acid, pepsină etc.).

La bolnavii infectaţi, glicoproteinele acide sunt prezente la 35% din cazuri (198). Acest tip de glicoproteine sunt absente la cei neinfectaţi. Apariţia glicoproteinelor acide nu se corelează cu infiltratul inflamator din mucoasă. Mai probabil, sinteza glicoproteinelor acide se datorează unor factori bacterieni. Prin studii în vivo s-a demonstrat că intracelular, în zona aplicală, a celulei, Helicobacter pylori induce o creştere a cantităţii de acid sialic şi scăderea glicoproteinelor neutre.

Helicobacter pylori posedă în cadrul echipamentului enzimatic, lipază şi fosfolipază, enzime elaborate extracelular (72). Lipaza are activitatea maximă la 37°C şi pH-ul 7,2. Fosfolipaza acţionează la aceeaşi temperatură, dar la pH-ul de 7,4. Lipaza acţionează asupra trigliceridelor. Din impactul cu această clasă de lipide rezultă acizi graşi liberi mono şi digliceridele (72).

Fosfolipaza A are ca substrat fosfolipidele din mucusul gastric. Din interacţiunea fosfolipază-fosfolipide rezultă o scădere de 3 ori a fosfatidil-colinei, de 4 ori a fosfatidil-etanolaminei, o creştere de 2,3 ori a lizo-fosfatidil-colinei şi de 38 ori a lizo-fosfatidil-etanolaminei (72).

Lipidele şi fosfolipidele imprimă vâscozitatea mucusului gastric, previn retrodifuziunea H^+ şi menţin hidrofobicitatea mucusului. Schimbarea proporţiei diferitelor clase de lipide determină modificarea calităţilor de apărare ale mucusului gastric. Prin degradarea fosfolipidelor rezultă cantităţi mari de lizolecitină, substanţă care la rândul ei este un puternic toxic celular.

Grosimea stratului de mucus de pe suprafaţa epiteliului gastric este mult redusă la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. La aceste rezultate au ajuns şi studiile noastre (Fig. 14).

Glicoproteinele din mucusul gastric protejează structurile subiacente prin mai multe mecanisme: a) apără epiteliul gastric de acidul clorhidric; b) menține gradientul de pH între lumenul gastric și epiteliu; c) au capacitatea de a tampona H^+; d) inhibă pepsinogenul și previne retrodifuziunea pepsinei; e) previne pierderea bicarbonatului în lumenul gastric; f) acțiune lubrefiantă.

Prin modificarea proprietăților fizico-chimice și reducerea cantitativă a mucusului ca urmare a acțiunii Helicobacter pylori, funcțiile de apărare vor fi alterate, iar epiteliul gastric va rămâne „liber" în fața factorilor de agresiune endogeni (acid clorhidric, pepsină) și exogeni (medicamente, alcool, alimente etc.).

2.3. Acțiunea Helicobacter pylori asupra surfactantului

Prin examinări electronomicroscopice, s-a demonstrat că pe suprafața epiteliului gastric există un strat bogat în fosfolipide (strat surfactant-like), ce are proprietăți hidrofobe. În prezența Helicobacter pylori, acest strat fosfolipidic devine discontinuu.

Hidrofobicitatea fosfolipidelor din surfactant scade în prezența Helicobacter pylori cu 25–60%, în funcție de durata interacțiunii (200). Acest efect este atribuit fosfolipazelor A_2 și C, elaborate de Helicobacter pylori.

2.4. Impactul Helicobacter pylori cu sinteza de prostaglandine

Prostaglandinele sunt substanțe ubiquitare în organism. Sunt sintetizate în toate celulele nucleate fără a fi stocate în țesuturi. Biosinteza este în funcție de necesitățile locale.

Acidul arahidonic reprezintă precursorul principal în sinteza prostaglandinelor (Fig. 15). Fosfolipidele constituie sursa acidului arahidonic. Fosfolipaza A_2 acționează asupra fosfolipidelor din care se eliberează acidul arahidonic. Enzima este inhibată de hormonii steroizi. Acidul arahidonic (placa turnantă) este transformat pe două căi metabolice, prin intervenția enzimelor: ciclooxigenaza și lipooxigenaza (Fig. 15).

Prostaglandinele din seria E joacă un rol important în citoprotecția gastrică, influențând componentele barierei mucoasei gastrice. Stimulează sinteza de mucus și bicarbonat.

La bolnavii infectați cu Helicobacter pylori s-a observat o creștere a sintezei prostaglandinei E_2 endogene din mucoasa gastrică (199).

Mucusul gastric se comportă invers, în sensul că se reduce sinteza. Generarea de prostaglandină E_2 în prezența Helicobacter pylori a fost documentată în zonele: antru, corpul gastric și duoden (199). După eradicarea infecției, nivelul prostaglandinelor gastrice scade. Stimularea sintezei de prostaglandine nu se corelează cu gradul inflamației (gastritei). Creșterea sintezei de prostaglandine din stomac este explicată prin cel puțin 3 mecanisme: a) prin aderarea Helicobacter pylori la celula epitelială, fosfolipaza bacteriană ar determina eliberarea acidului arahidonic din celule, care apoi urmează calea metabolică descrisă mai sus; b) amoniacul (și alte toxine) pot altera membrana celulară cu eliberarea de acid arahidonic; c) mecanism de apărare (adaptare) la un factor de agresiune. Prima eventualitate pare cea mai verosimilă. Există și cercetări care susțin că la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori sinteza de prostaglandine din mucoasa gastrică scade. Rămân încă multe necunoscute.

Prostaglandinele stimulează secreția de mucus, bicarbonat, reduc secreția de acid clorhidric (probabil și prin acest mecanism se explică hipoclorhidria), ameliorează circulația sanguină gastrică și totuși, Helicobacter pylori rămâne un factor „agresiv" pentru diferitele structuri ale mucoasei gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

2.5. Interacţiunea Helicobacter pylori cu epiteliul gastric

Mucoasa gastrică este acoperită de un strat continuu de celule producătoare de mucus. Joncţiunea dintre celulele epiteliului gastric este impermeabilă pentru ioni. Mucusul gastric este produsul principal al epiteliului de suprafaţă. Celulele epiteliului provin din zona criptelor gastrice, prin multiplicarea elementelor tinere ce se diferenţiază în direcţia sintezei glicoproteinelor. În corpul gastric, zilnic se multiplică 35% din celule, iar în antru 82%. Turnoverul celulei epiteliale este de 1–3 zile. Diferenţierea şi maturarea celulelor epiteliale are o importanţă semnificativă în menţinerea unui status secretor de mucus, adecvat necesităţilor de apărare locale. Pe măsură ce în celulă se acumulează mucus, activitatea metabolică scade. Celulele îmbătrânite se exfoliază şi eliberează mucusul.

Din punct de vedere cinetic, epiteliul gastric este structurat în 4 compartimente: a) compartimentul poliferativ, în care se realizează regenerarea celulară; b) compartimentul de diferenţiere, unde celulele tinere tind să dobândească proprietăţile funcţionale şi morfologice ale elementelor adulte; c) compartimentul funcţional, ce corespunde etapei în care celula epitelială îndeplineşte rolul fiziologic specific stomacului; d) compartimentul de degenerescenţă, unde celulele dispar prin descuamare sau fagocitoză.

Ca structură de protecţie, epiteliul de suprafaţă se caracterizează prin două proprietăţi: a) rezistenţă electrică; b) selectivitate ionică. În condiţii patologice, H^+ poate retrodifuza în interstiţiu prin două zone ale epiteliului: a) membrana celulei (transmenbranal); b) spaţiul intercelular (transjoncţional).

Din analiza caracteristicilor morfo-funcţionale ale celulelor, pentru epiteliul de suprafaţă se desprind următoarele funcţii: a) barieră ce previne retrodifuziunea H^+; b) secretă mucus (component de bază al barierei mucoasei gastrice; c) secretă bicarbonat; d) ajută la cicatrizarea leziunilor gastrice.

Helicobacter pylori, prin toxinele enzimatice ce le secretă, precum şi prin unii produşi de metabolism, interacţionează cu diferite structuri ale celulei epiteliale (din cele 4 compartimente), în final determinând moartea celulei.

Prin studii de microscopie electronică s-a observat că 92% din bacterii au preferinţă pentru criptele gastrice, iar 60% sunt în contact direct (intim) ce celulele epiteliale (212). Este posibil ca mucusul gastric din această zonă să ofere un mediu ce protejează bacteria de efectul bactericid al sucului gastric. În mucusul gastric de suprafaţă au fost observate doar câteva bacterii care ar putea fi „în drum" spre alte zone preferenţiale ale Helicobacter pylori (212).

Amoniacul prezent în cantităţi elevate în sucul gastric, are un efect citotoxic direct (201).

Prin studii în vitro s-a demonstrat că după 2,24 şi 48 de ore de incubare cu Helicobacter pylori în prezenţa ureei, viabilitatea celulelor epiteliului gastric este de 60%, 27%, respectiv 16% (201). Dacă la mediul de incubare se adaugă acidul acetohydroxaminic (inhibitor al ureazei), viabilitatea celulelor este de 29%, 46% şi 20%. Concentraţia de amoniac este semnificativ crescută în prezenţa Helicobacter pylori, fără inhibitor al ureazei. În mediul cu urează, dar fără uree, unde concentraţia de amoniac nu se modifică, viabilitatea celulelor nu este influenţată. Amoniacul, în absenţa Helicobacter pylori, produce leziuni similare cu cele realizate în prezenţa bacteriei. Din acest studiu rezultă că amoniacul şi nu ureaza are acţiune citotoxică. Prin inhibarea ureazei scade citotoxicitatea (dar nu dispare), ceea ce sugerează că amoniacul este numai parţial responsabil de activitatea citotoxică.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea ureazică a bacteriei, prin hidroliza ureei schimbă pH-ul de pe suprafaţa epiteliului gastric în sensul alcalinizării. Amoniacul inhibă activitatea H^+/K^+ ATP-azei din celula epitelială, conducând la retrodifuziunea H^+ şi concomitent la hipoclorhidrie.

Helicobacter pylori poate penetra membrana celulei epiteliului, iniţiind intracelular leziuni care conduc la distrucţia celulei. Intracelular, bacteria a fost identificată în procente ce variază cu severitatea gastritei: gastrita cronică inactivă – 39,1%; gastrita cronică activă uşoară – 59%; moderată – 69,2%; severă – 81,2% (202). Invazia intracelulară este un mecanism de agresiune a epiteliului, urmat de gastrită şi apoi în unele cazuri de ulcer.

Cercetările din ultimii ani aduc în discuţie posibilitatea ca Helicobacter pylori să producă leziuni epiteliale prin intermediul unui *factor citotoxic.*

Pe un număr de 77 tulpini de Helicobacter pylori testate pentru citotoxicitate, (24 provenite de la bolnavi cu ulcer duodenal şi 53 de la cei cu gastrită de severitate diferită), factorul citotoxic a fost identificat în 66,6% pentru ulcerul duodenal şi 30,1% pentru gastrită (203). Într-un alt studiu, factorul citotoxic a fost evidenţiat în 89% din pacienţii cu gastrită cronică atrofică şi infectaţi cu Helicobacter pylori (204). Citotoxicitatea se menţine câteva luni în mucoasa gastrică, ceea ce denotă persistenţa bacteriei. Serul provenit de la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori citotoxic, neutralizează activitatea citotoxică într-un procent de 58%. Cel de la bolnavii cu Helicobacter pylori citotoxic negativ numai la 20%, iar serul bolnavilor cu Helicobacter pylori absent nu neutralizează activitatea citotoxică în nici un caz (204).

Helicobacter pylori izolat de la bolnavii ulceroşi are o citotoxicitate mai mare decât bacteriile provenite de la neulceroşi. Ulcerul duodenal are o prevalenţă mai mare la bolnavii cu anticorpi faţă de factorul citotoxic. Din perspectiva citotoxicităţii, Helicobacter pylori se clasifică în: citotoxică şi non-citotoxică.

Injectat intraperitoneal la animalul de experienţă (şoarece), factorul citotoxic produce moartea animalului în 48 ore de la administrare (205). Efectul local nu apare dacă extractul de celule bacteriene este tratat cu tripsină, inactivat la temperatura de 100°C timp de 15 minute sau la pH-ul sub 4 şi peste 10 (205). S-a observat că acţiunea letală nu este de tip septic, ci se datorează altui mecanism.

S-a dovedit că factorul citotoxic este o proteină cu greutatea moleculară de 130 KDa. În sprijinul naturii proteice există câteva argumente: apariţia de anticorpi; inactivarea de către pepsină; inactivarea prin fierbere; inactivarea la variaţia de pH. Aderarea bacteriei la celula epitelială potenţează efectul citotoxic, probabil prin acumularea locală a unor cantităţi sporite de toxine.

Acţiunea citotoxică a Helicobacter pylori se materializează prin apariţia de vacuole intracelulare (204, 205). Studiile ultrastructurale arată că vacuolele sunt în legătură cu membrana celulei. Vacuolele conţin fosfatază acidă şi constituenţi citoplasmatici degeneraţi. Aceste structuri (vacuole) au mai degrabă caracteristicile autofagozomilor, care în dezvoltarea lor parcurg mai multe etape, până la liza celulei.

Efectul citotoxic s-a dovedit nu numai pe celula epiteliului gastric, ci şi pe alte linii celulare. Citotoxicitatea se corelează cu severitatea inflamaţiei. Se pare că factorul citotoxic iniţiază leziunile epiteliului gastric, leziuni urmate de inflamaţie.

Pe eritrocite, Helicobacter pylori posedă activitate hemolitică (206). Această activitate este inhibată de EDTA şi redusă la 53% prin fierbere timp de 10 minute (206). Interacţiunea fosfolipazei A bacteriene cu fosfolipidele din membrana celulei şi eliberarea de lizolecitină ar putea explica acest mecanism.

Indicele de proliferare al celulelor epiteliului gastric creşte în prezenţa Helicobacter pylori. Acest impact al bacteriei asupra epiteliului gastric subliniază două aspecte: a)

Scanned with OKEN Scanner

acțiunea Helicobacter pylori (sau toxinele bacteriene) asupra compartimentului proliferativ al epiteliului; b) posibilitatea trecerii spre neoplazie.

Disfuncția structurilor intercelulare reprezintă un alt posibil mecanism de acțiune al Helicobacter pylori. (207).

Prezența bacteriei în mucoasa gastrică implică participarea celulelor inflamatorii de tip acut (polimorfonucleare neutrofile) și cronic (mononucleare). Procesul inflamator acut reclamă prezența polimorfonuclearelor neutrofile, celule ce eliberează radicali liberi de oxigen (H_2O_2, O_2^-, OH^-) care pot reacționa cu diferite structuri ale celulei epiteliale. Peroxidarea lipidelor din membrana celulelor epiteliale și generarea de lipoperoxizi reprezintă o consecință a eliberării radicalilor liberi de oxigen. La bolnavii cu gastrită și infectați cu Helicobacter pylori, lipoperoxizii din mucoasa gastrică ating un nivel superior bolnavilor neinfectați (208).

În cercetările noastre, am urmărit lipoperoxizii din ser la bolnavi cu diferite suferințe gastrice, cu și fără Helicobacter pylori. Am remarcat tendința de creștere a lipoperoxizilor serici la bolnavii infectați (Fig. 16). După eradicarea infecției, nivelul lipoperoxizilor din ser scade semnificativ (Fig. 17). Aceste rezultate sugerează participarea Helicobacter pylori la peroxidarea lipidelor din ser. Nivelul lipoperoxizilor serici reflectă indirect peroxidarea locală din mucoasa gastrică. Prin schimbarea structurii lipidelor peroxidate, membrana celulei își va pierde proprietățile fizico-chimice normale (transport ionic, potențial de acțiune, transportul apei etc.).

Sintetizând mecanismele patogenetice prin care Helicobacter pylori interacționează cu epiteliul gastric, acestea ar putea fi enumerate astfel: a) activitatea ureazică a bacteriei cu generarea de amoniac (toxic celular); b) sinteza unor factori citotoxici de natură proteică (vacuolizarea celulei); c) producerea de substanțe hemolitice; d) disjuncția structurilor intercelulare; e) eliberarea radicalilor liberi de oxigen și peroxidarea lipidelor din membrana celulelor epiteliale.

2.6. Interacțiunea Helicobacter pylori cu circulația sanguină din mucoasa gastrică

Aportul nutritiv și gradul de oxigenare al mucoasei asigură integritatea componentelor barierei mucoasei gastrice. Secreția de bicarbonat și balanța acido-bazică se corelează cu debitul sanguin gastric.

Irigarea mucoasei gastrice se realizează printr-un sistem de arteriole și capilare ce se desprind din plexul vascular submucos. Penetrând musculara mucoasei, vasele sanguine iau o orientare perpendiculară pe epiteliu, înconjurând glandele gastrice. Sub epiteliul de suprafață, capilarele formează o rețea în formă de „fagure", prin care se drenează sângele în sistemul venos submucos. Raportul dintre epiteliul de suprafață și capilare permite ca H^+ retrodifuzat și netamponat să fie transportat în sistemul venos. În aria oxintică, capilarele periglandulare sunt fenestrate, permițându-se astfel pasajul bicarbonatului din celule în curentul sanguin. Sistemul de transport prin capilare fenestrate lipsește în ariile antrală și cardială. Această particularitate anatomică ar putea explica apariția mai frecventă a ulcerului în zona antrului.

Irigarea mucoasei gastrice este neuniformă. Prin metode spectrofotometrice s-a demonstrat că în aria oxintică circulația sanguină este mai bine reprezentată decât în antru. Mica curbură din zona antrală beneficiază de cel mai redus aport sanguin.

Există cercetări prin care se încearcă să se demonstreze că Helicobacter pylori interacționează și cu circulația sanguină din stomac. Eliberarea locală de Paf-acethen (identificat ca 1–0–alkyl–2–0–acetyl sn–glicero–3–phosphocolina) prin sinteza în

neutrofile, monocite, macrofage, trombocite, eozinofile şi celulele endoteliului vascular, ar putea conduce la ischemierea zonei interesate (209). Şi alte bacterii, de exemplu E. coli, produc Paf. Substanţa este un mediator al inflamaţiei, implicată în patogeneza şocului, necrozei ischemice a intestinului şi în ulceraţiile gastrice. Paf produce agregarea plachetară intravascular, cu ischemie în teritoriile trombozate. În prezenţa Helicobacter pylori, agregarea plachetară nu este inhibată decât de antagonişti Paf (209). În mucoasa gastrică, Paf a fost dozat la cazurile infectate cu Helicobacter pylori ca fiind în cantitate de 5 – 10 pg/mg ţesut (209).

Paf este un proinflamator, eliberat de Helicobacter pylori, capabil să inducă acţiune chemotactică, să crească permeabilitatea peretelui vascular şi să realizeze ischemie. S-a formulat ipoteza (teoretică) că Helicobacter pylori poate induce leziuni gastrice şi prin acest mecanism ischemic.

Din prezentarea anterioară se desprinde concluzia că „agresivitatea“ Helicobacter pylori asupra barierei mucoasei gastrice-privită ca structură unitară – se validează asupra principalelor elemente componente ale acesteia. Prin modificarea proprietăţilor reologice ale mucusului gastric, Helicobacter pylori compromite bariera mucus-bicarbonat şi astfel epiteliul se expune factorilor de agresiune convenţionali (acid clorhidric, pepsină, acizi biliari, medicamente etc.).

Prin particularităţile circulaţiei gastrice, diferite zone ale stomacului sunt irigate preferenţial. Antrul şi mai ales mica curbură antrală sunt porţiunile din stomac cele mai „frustrate“ din punct de vedere circulator.

Din prezentarea în capitole anterioare, rezultă că Helicobacter pylori „preferă“ tocmai zona antrală, unde echilibrul agresiune-apărare este în condiţii fiziologice mai fragil decât în celelalte zone ale stomacului. Helicobacter pylori schimbă acest echilibru în favoarea factorilor de agresiune, evenimentul final fiind gastrita, eventual ulcerul.

3. MOTILITATEA GASTRICĂ LA BOLNAVII INFECTAŢI CU HELICOBACTER PYLORI

Tulburările de motilitate gastrice şi duodenale se consideră că sunt verigile patogenetice care generează simptomele la bolnavii cu dispepsie non-ulceroasă. Majoritatea bolnavilor acuză senzaţia de saţietate precoce, balonări postalimentare, greţuri şi vărsături. Staza gastrică, consecinţa evacuării lente a stomacului, explică în cea mai mare măsură simptomele enunţate.

Într-o perioadă când se ştia puţin despre fiziologia motilităţii digestive, staza duodenală era considerată veriga patogenetică „centrală“, care genera manifestările subiective enunţate. Prin urmărirea scintigrafică (cu prânz solid şi lichid) a evacuării stomacului, s-a observat că bolnavii dispeptici, dar fără ulcer, au o dismotilitate mai extinsă, gastrică şi duodenală.

Din punct de vedere al activităţii motorii şi mio-electrice, stomacul este subdivizat în 2 zone: proximală şi distală. Stomacul proximal include zona fundică şi treimea superioară a corpului gastric. Stomacul distal corespunde celor două treimi inferioare ale corpului gastric, antrului şi joncţiunii gastro-duodenale.

Stomacul proximal îndeplineşte funcţia de „recepţie“ a alimentelor şi evacuarea lichidelor. Rolul major al stomacului distal este de a asigura evacuarea alimentelor solide şi prevenirea refluxului duodeno-gastric. Dismotilitatea poate interesa stomacul în întregime sau numai o zonă (proximală sau distală). Pentru a obţine relaţii cât mai exacte

privind evacuarea gastrică, alimentele utilizate trebuie să declanşeze activitate motorie în ambele zone ale stomacului.

Studiile privind rolul Helicobacter pylori în grăbirea sau întârzierea evacuării gastrice sunt contradictorii. Există cercetări prin care se demonstrează că Helicobacter pylori nu influenţează, sau chiar grăbeşte golirea stomacului (25). Astfel, pe un număr de 49 bolnavi cu dispepsie non-ulceroasă infectaţi cu Helicobacter pylori, scintigrafic se constată că la 71% evacuarea pentru lichide este normală, la 27% întârziată şi la 2% din cazuri accelerată (25). Pentru prânzul solid evacuarea este normală la 47% din bolnavi, accelerată la 51% şi întârziată la 2% (25). Aceste rezultate contravin tabloului clinic prezentat de majoritatea bolnavilor: inapetenţă, saţietate precoce, balonările postalimentare prelungite, greţurile etc.). Prin urmărirea radiologică cu substanţă de contrast, s-a observat că această categorie de bolnavi au staza gastro-duodenală. Când evacuarea gastrică este accelerată, se ştie că apetitul apare precoce, uneori îmbracă aspectul de foame dureroasă. Într-o altă cercetare, se demonstrează că în gastrita atrofică fundică cu Helicobacter pylori, evacuarea stomacului pentru prânzul mixt este prelungită (210). Ecografic, s-a demonstrat că la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori evacuarea gastrică pentru alimentele semisolide este mult întârziată (243). Paralel cu tulburarea de motilitate gastrică, se remarcă prelungirea evacuării şi a vezicii biliare. Fenomenul se explică prin perturbarea eliberării hormonilor duodenali, secundar stazei gastrice. După tratamentul cu antibiotice şi eradicarea infecţiei, evacuarea gastrică se accelerează evident. Aceste rezultate sunt dovada certă a implicării Helicobacter pylori în tulburările de motilitate gastro-duodenală.

Noi am urmărit (scintigrafic) evacuarea gastrică pentru prânzul solid la bolnavi cu dispepsie non-ulceroasă infectaţi cu Helicobacter pylori. Rezultatele cercetării noastre concordă cu datele clinice, în sensul prelungirii evacuării stomacului (Fig. 18). Întârzierea golirii stomacului se corelează cu severitatea infecţiei. Când testul ureazei este pozitiv în primele 30 de minute (peste 60 bacterii/câmp microscopic), golirea stomacului este mult prelungită, faţă de cazurile la care testul ureazei devine pozitiv după o oră de la incubare (Fig. 19).

Consecinţele prelungirii evacuării gastrice. Staza gastrică atrage după sine modificări în secreţia de gastrină. Este posibil ca Helicobacter pylori să inducă hipergastrinemie şi prin acest mecanism. Dacă este prezent refluxul duodeno-gastric, prin întârzierea evacuării se prelungeşte contactul dintre mucoasa gastrică şi factorii bilio-pancreatici.

4. MECANISMELE PATOGENETICE IMUNE ÎN INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

În infecţia cu Helicobacter pylori, răspunsul imun al gazdei variază considerabil de la un individ la altul. Sinteza de anticorpi este răspunsul imun la proteine bacteriene cu structură diferită. Profilul proteic al Helicobacter pylori diferă de al altor specii din genul Campylobacter. Ca structuri antigenice, la Helicobacter pylori s-au descris: proteina din teaca de înveliş a flagelilor, proteina din structura membranei şi ureaza. Este posibil ca în prezenţa infecţiei, reacţia serologică să fie negativă pentru o anumită proteină din structura bacteriei, întrucât nu toate structurile proteice au la acelaşi pacient expresie antigenică. Helicobacter pylori colonizează cronic stomacul şi determină un răspuns imun particular: sistemic şi local. Nivelul seric al anticorpilor se corelează cu severitatea leziunilor gastrice (211). Anticorpii nu asigură protecţie pentru o nouă infecţie. După eradicarea infecţiei, titrul anticorpilor din ser scade astfel fiind posibile mai multe reinfecţii în cursul vieţii.

Numărul de plasmocite ce infiltrează mucoasa gastrică se corelează cu titrul anticorpilor detectaţi în mucoasă şi ser. Anticorpii din mucoasă „acoperă“ bacteria, fenomen dovedit prin tehnica imuno-peroxidazei (211).

Helicobacter pylori din zona criptelor gastrice nu este acoperit de anticorpi, deşi în această zonă există o concentraţie ridicată de IgA. Fenomenul este neexplicat încă. Răspunsul imun local este dominat de IgA, care nu activează complementul.

În epiteliul stomacului normal, HLA-DR lipseşte. În gastrita cronică asociată cu Helicobacter pylori, HLA-DR se exprimă iniţial la nivelul gâtului glandelor gastrice, apoi progresează spre cripte şi în final se extinde la epiteliul de suprafaţă.

În gastrita tip B s-a demonstrat că mucoasa gastrică normală se poate transforma în HLA-DR pozitivă, iar epiteliul de suprafaţă să devină antigenic. Date fiind modificările enunţate, este posibil ca anticorpii anti Helicobacter pylori să reacţioneze încrucişat cu celulele epiteliului gastric.

Prezenţa infecţiei la toate vârstele, sugerează că odată colonizarea gastrică realizată, bacteria poate persista indefinit dacă nu se intervine terapeutic. Fenomenul se explică prin incapacitatea mecanismelor imunologice de a eradica infecţia, deşi sinteza de anticorpi este semnificativă.

Răspunsul imun celular pare a fi ineficient la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. În prezenţa antigenului Helicobacter pylori, proliferarea limfocitelor T periferice (de la bolnavii infectaţi) este diminuată. Secreţia de gama-interferon de către limfocitele T, ca răspuns la antigenul Helicobacter pylori, este de asemenea redusă (213). Aceste rezultate ar putea să exprime supresia antigen-specifică a celulelor T.

Interleukina-8 este un factor chemotactic pentru polimorfonuclearele neutrofile. Este secretată în mucoasa gastrică şi duodenală (predomină în zonele cu metaplazie gastrică). Secreţia interleukinei-8 în mucoasa gastrică este stimulată de Helicobacter pylori. Infiltratul cu neutrofile indus de bacterie este mediat de interleukina-8.

Macrofagele secretă citochine (interferon-alfa şi interleukina-1), proinflamatoare. Leziunile diferitelor structuri ale barierei mucoasei gastrice pot fi şi expresia stimulării de către Helicobacter pylori a infiltrării mucoasei cu macrofage care apoi antrenează procesul inflamator.

Pe animalul de experienţă s-a observat că expunerea la Helicobacter pylori şi răspunsul imun, determină la o nouă reinfecţie apariţia gastritei, cu un bogat infiltrat de neutrofile, iar secundar apar abcese glandulare şi ulceraţii.

Leziunile gastrice induse de Helicobacter pylori prin mecanism imun implică ambele componente imunologice: umoral (anticorpi) şi celular. Anticorpii nu protejează gazda de o nouă reinfecţie, dar pot reacţiona încrucişat cu structuri ale celulelor epitelului gastric modificate. Răspunsul imunitar celular (sistemic şi local) se exprimă în primul rând prin infiltratul mucoasei gastrice cu polimorfonucleare neutrofile.

Deoarece bacteria realizează o infecţie cronică cu răspuns imunologic local şi sistemic, iar recent s-a făcut asocierea Helicobacter pylori – cancer gastric, se fac eforturi de a prepara un vaccin, care să protejeze omul. Prima încercare a constat în administrarea pe cale orală de antigen Helicobacter pylori inactivat dar nu s-a observat un răspuns imunitar din partea gazdei. Pe animalul de experienţă s-a demonstrat că prin administrarea de antigen Helicobacter pylori + toxină holerică se obţine un răspuns imun, capabil să protejeze animalul faţă de Helicobacter pylori. Desigur, cercetările sunt încă departe de a realiza un vaccin care să poată fi utilizat la om în toate ţările, deoarece bacteria nu are preferinţă geografică.

5. IMPACTUL HELICOBACTER PYLORI CU SISTEMUL ENDOCRIN GASTRIC

Relaţia dintre Helicobacter pylori şi sistemul endocrin gastro-duodenal, este încă puţin studiată. Majoritatea cercetărilor de până acum au urmărit influenţa bacteriei asupra celulelor G şi secreţiei de gastrină (178, 179, 180, 181, 182, 192). Pentru o mai bună înţelegere a impactului bacteriei cu celulele endocrine din tubul digesiv superior (stomac, duoden), vom descrie pe scurt principalele caracteristici ce definesc aceste structuri endocrine.

Celulele endocrine ale tubului digestiv superior fac parte din sistemul neuro-endocrin difuz sau APUD (Amine Precursor uptake and decarboxylation). Cercetările histochimice au demonstrat că celulele cu activitate endocrină din tubul digestiv au trăsături comune: argentafilia, capacitatea de a capta şi metaboliza precursori aminici etc. Celulele endocrine secretă hormonii gastro-duodenali şi amine ca: serotonina, histamina, dopamina etc.

Celulele endocrine din mucoasa digestivă au fost grupate în raport cu sediul şi modul de eliberare a produsului de secreţie.

Celulele „închise", termen electronomicroscopic, nu vin în contact cu lumenul digestiv, de care sunt separate prin epiteliu.

Celulele „deschise" sunt dispuse printre celulele epiteliale. La extremitatea apicală au microvili, prin intermediul cărora vin în contact direct cu secreţiile digestive. În prezent se cunosc aproximativ 14 tipuri de celule situate în tubul digestiv, cu funcţii endocrine (214).

Celulele P (pulmonare) identificate mai frecvent în mucoasa stomacului şi duodenului, secretă neuropeptide (bombesina?).

Celulele EC (enterocromafine) sunt localizate în stomac şi intestin. Acest tip de celule secretă: serotonină, motilină, substanţă P, enkephalina.

Celulele D sunt localizate în stomac, intestin şi pancreas şi secretă somatostatina.

Celulele PP secretă polipeptidul pancreatic (PP). Sunt situate în antru, intestin şi pancreas.

Celulele A sunt localizate în antru şi pancreas. Ele secretă glucagon.

Celulele X sunt situate în stomac, zona oxintică, mai rar în antru. Funcţia lor nu este cunoscută.

ECL (enterocromaphin-like) predomină în zona oxintică a stomacului (Fig. 20). Ele stochează histamina şi alte peptide biologic active. Sunt stimulate de gastrină.

Celulele G secretă gastrina, hormon excitostimulant al masei celulelor parietale. Sunt localizate în antru, duoden şi pancreas.

Celulele S produc secretină şi sunt localizate în duoden.

Celulele I sunt prezente în duoden şi jejun. Secretă CCK.

Celulele K sunt localizate în duoden şi jejun. Imunochimic s-a dovedit că secretă GIP.

Celulele N sunt localizate în pancreas şi intestinul subţire; secretă neurotensină.

Celulele L, situate în duoden, jejun, ileon şi colon, secretă enteroglucagon şi glicentin.

Celulele H sunt distribuite difuz în tubul digestiv. Secretă VIP.

În literatură s-a raportat existenţa în prezenţa bacteriei Helicobacter pylori a unor modificări cantitative ale celulelor D şi G, modificări ce conduc la hipergastrinemie. După eradicarea infecţiei, nivelul gastrinei serice revine la valori normale. Numărul de celule D din antru scade în timpul infecţiei şi revine la normal după tratamentul cu antibiotice. (181).

Hipergastrinemia din sindromul Zollinger-Ellison, gastrita cronică atrofică, după tratamentele de lungă durată cu antisecretorii şi probabil în cazul infecţiei cronice cu

Scanned with OKEN Scanner

Helicobacter pylori, conduce la hiperplazia celulelor endocrine gastrice, iar în final la apariția tumorilor carcinoide.

În literatură nu există studii privind interacțiunea Helicobacter pylori cu celelalte tipuri de celule endocrine localizate în stomac.

Noi am urmărit comportarea celulelor ECL din mucoasa gastrică la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori și gastrită. Am observat o creștere semnificativă a celulelor ECL în gastrita fundică și pan gastrită. Fenomenul se poate explica prin hipoclorhidria ce apare în cele două afecțiuni. Creșterea numărului de celule ECL se corelează cu severitatea gastritei (Fig. 21).

Incidența infecției cu Helicobacter pylori crește cu vârsta. În același timp se remarcă o creștere a numărului de celule ECL ce atinge un nivel maxim după decada a 6-a (Fig. 22).

Corelând numărul de celule ECL cu Helicobacter pylori, se observă o hiperplazie celulară la bolnavii infectați (Fig. 23).

Mecanismul intim prin care Helicobacter pylori determină hiperplazia celulelor ECL, nu a fost urmărit. Mai probabil, mecanismul gastrinic (hipergastrinemia) explică acest fenomen. Suprimarea hipergastrinemiei prin antrectomie determină stoparea procesului hiperplazic al ECL, scăderea ratei de creștere a tumorilor carcinoide sau dispariția lor.

Cercetările noastre par a fi primele în acest domeniu. Analizând rezultatele din perspectiva relației gastrită-tumori carcinoide, putem formula ipoteza că Helicobacter pylori (via gastrita și hiperplazia celulelor endocrine) ar putea reprezenta veriga inițială în cancerogeneză.

6. EOZINOFILUL POATE MEDIA ACȚIUNEA HELICOBACTER PYLORI ASUPRA MUCOASEI GASTRICE?

Rolul eozinofilului în patogeneza leziunilor gastrice nu a fost cunoscut până la descoperirea Helicobacter pylori. Granulele din eozinofil conțin așa-zisele „proteine bazice majore", și care sunt toxice celulare (Gleich și colaboratorii, 1986, cit. de 368). IgA este un puternic stimulator al degranulării eozinofilelor. Ca răspuns la infecția cu Helicobacter pylori, crește sinteza de IgA din mucoasa gastrică. În gastrita antrală cu Helicobacter pylori, s-a observat o creștere a numărului de eozinofile din mucoasă în paralel cu degranularea lor (368). Severitatea gastritei se corelează semnificativ cu scorul eozinofilic din mucoasă (368). Degranularea nu pare a fi mai exprimată în apropierea bacteriei. Modificări similare ale eozinofilului au fost gasite și în boala Crohn (368).

Pentru a se explica acțiunea destructivă pe epiteliul gastric a bacteriei mediată de eozinofil, s-a propus următoarea ipoteză:

a) acumularea eozinofilelor în mucoasa gastrică se datorează unor factori chemotactici eozinofilici eliberați de celulele inflamatorii; b) IgA se atașează de receptorii de pe eozinofil și reacționează încrucișat cu antigenul solubil de pe Helicobacter pylori; c) prin această reacție se produce degranularea eozinofilului și eliberarea de proteine bazice majore (368). Atât monomerul de IgA, cât și componenta secretorie, stimulează degranularea eozinofilului.

Din această ipoteză, rezultă că proteinele bazice majore eliberate din eozinofil, contribuie la dezvoltarea procesului inflamator (gastritic) în prezența Helicobacter pylori.

Scanned with OKEN Scanner

7. ROLUL IgE ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

La bolnavii infectați cu Helicobacter pylori s-a observat și un răspuns imunologic ce implică IgE (369). La 69% din bolnavi s-au identificat în ser IgE specifice, iar la 84% IgE legate de bazofil (369). Se știe de mai mulți ani că bacteriile pot induce eliberarea de histamină din bazofile și mastocite, printr-un mecanism mediat de IgE. Acest mecanism a fost descoperit la bolnavii cu astm bronșic intrinsec. Bacteriile gram-pozitive și gram-negative pot induce eliberarea de histamină și prin mecanism non-imunologic, mediat de lectină. Bazofilele sensibilizate pasiv cu IgE din serul bolnavilor infectați cu Helicobacter pylori eliberează în prezența antigenului cantități mari de histamină (369). Alte bacterii decât Helicobacter pylori nu induc eliberarea de histamină din bazofilele provenite de la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori. Aceste date sugerează că IgE este specifică pentru Helicobacter pylori (369). Din bazofilele pacienților infectați, la majoritatea cazurilor se eliberează 30–100% din histamina celulară, și numai până la 10% la cei non-infectați (369).

Reacțiile alergice au fost considerate mulți ani ca fiind acute și de scurtă durată. În ultimii ani s-a demonstrat că mediatorii eliberați din mastocite pot declanșa și întreține reacții inflamatorii prelungite. Pe modele experimentale și clinice, s-a demonstrat că într-o reacție alergică se eliberează rapid mediatori vasoactivi, iar ulterior în așa-zisa „reacție de fază târzie" sunt implicate și celulele inflamatorii (neutrofile, mononucleare, eozinofile etc.). Infiltratul cu polimorfonucleare neutrofile apare într-o fază timpurie urmată mai târziu de mononucleare. „Recrutarea" celulară este consecința eliberării de factori chemotactici de proveniență mastocitară. Atât celulele inflamatorii, cât și mediatorii, contribuie la dezvoltarea inflamației subacute/cronice. Este posibil ca nu numai histamina, ci și alți mediatori să fie implicați în patogeneza leziunilor gastrice la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori (exemplu: factorul de activare plachetară).

Toate datele prezentate mai sus argumentează rolul IgE ca mediator al Helicobacter pylori în inducerea inflamației din stomac prin activarea mastocitelor.

Din prezentarea impactului Helicobacter pylori cu mucoasa gastrică, rezultă multiple verigi patogenetice pe care bacteria le poate iniția (Fig. 24). Ponderea în etiopatogeneza suferințelor gastrice și duodenale trebuie interpretată din perspectiva patogenezei respectivelor afecțiuni. Ar fi o greșeală dacă am interpreta unilateral, iar patogeneza tuturor bolilor stomacului ar fi adusă la același numitor – Helicobacter pylori. De asemenea, ar fi greșit dacă nu am lua în calcul posibilele mecanisme patogenetice ale Helicobacter pylori atunci când stabilim o schemă terapeutică. Recurența crescută a ulcerului duodenal până la 60–70% într-un an la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori, este rezultatul persistenței infecției și al „nerecunoașterii" bacteriei ca verigă patogenetică.

Desigur, mai sunt necesare cercetări, dar timpul va stabili locul și rolul Helicobacter pylori în patogeneza diferitelor suferințe gastrice și duodenale.

Scanned with OKEN Scanner

X. INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII

La copii, incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori este mai scăzută decât la adulţi. În capitolele anterioare, s-a arătat că anticorpii anti Helicobacter pylori din ser sunt prezenţi până la 80% la adulţi, incidenţa crescând cu vârsta. Infecţia cu Helicobacter pylori la copii are unele particularităţi ce ţin de incidenţă, tablou clinic, aspectul endoscopic al mucoasei gastrice, răspunsul imunitar şi raporturile intrafamiliale mai intime cu părinţii, care favorizează transmiterea infecţiei.

1. EPIDEMIOLOGIE

Factorii ce influenţează infecţia cu Helicobacter pylori la copii sunt numai în parte cunoscuţi. Intrafamilial există posibilitatea transmiterii de la părinţii infectaţi. Riscul transmiterii intrafamiliale este mai mare la copii decât la adulţi. Incidenţa infecţiei la copiii ce provin din familii cu unul sau ambii părinţi purtători de Helicobacter pylori este de 63,6%, iar la cei care provin din familii neinfectate este semnificativ scăzută, 22,2% (217). Infecţia intrafamilială are cel puţin două explicaţii: a) transmiterea interpersonală; b) existenţa unei surse de infecţie comună. Existenţa unei predispoziţii genetice nu a putut fi documentată.

Condiţiile socio-economice şi de pregătire intelectuală influenţează rata infecţiei. La copiii cu un nivel intelectual redus, incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori este mai ridicată. Există o corelaţie inversă între nivelul de educaţie şi infecţia cu Helieobacter pylori. La cei fără nici o pregătire şcolară, incidenţa infecţiei este de 72%, cu pregătire intermediară 57%, iar la subiecţii cu studii complete este de 38%. Copiii din Africa de Nord ce-şi desfăşoară activitatea în instituţii din Franţa timp de mai mulţi ani, au o incidenţă a infecţiei de 26,3%, iar copiii francezi de 36,1% (219). Aceste rezultate demonstrează că nu originea etnică influenţează rata infecţiei, ci condiţiile socio-economice.

S-a observat o variaţie a incidenţei infecţiei în funcţie de zona geografică. Incidenţa este mai mare în ţările în curs de dezvoltare. Diferenţele mari între anumite zone exprimă mai probabil condiţiile socio-economice, decât factorii etnici (Tabelul XXVII).

Tabelul XXVII

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori la copiii din diferite ţări

Ţara	Incidenţa%	Bibliografie	Tehnica de diagnostic
Spania	11,8 – 21	223	ELISA
Brazilia	13,4 – 45,4	221	imunofluorescenţă
China	29,1 – 59,4	222	ELISA
Finlanda	10 – 23	224	ELISA
Belgia	27	220	test respirator cu ^{13}C
Italia	42	225	ELISA
Polonia	39 – 65	226	mediu de cultură + urează

Scanned with OKEN Scanner

În țările cu incidență mare a infecției la copii, și adulții sunt interesați într-un procent ridicat.

Vârsta reprezintă un alt factor ce influențează (ca și la adulți) rata infecției cu Helicobacter pylori. Cu rare excepții, incidența infecției crește cu vârsta (Tabelul XXVIII). Fenomenul interesează atât copiii, cât și adulții.

Calea de transmitere și sursa de infecție sunt comune cu ale adulților, cu particularitatea transmiterii mai frecvente intrafamilial (de la părinți).

Tabelul XXVIII

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la copii, în funcție de vârstă

Autorii	Vârsta
Halsstrom și colab., 1991 (224)	1 an = 0%; 3 ani = 10%; 4 ani = 23%; 11–12 ani = 16%
Lopez-Brea și colab., 1991 (223)	0–3 ani = 11,8%; 4–6 ani = 18,3%; 7–10 ani = 16,3%; 11–15 ani = 21%
Rocha și colab., 1991 (221)	0–2 ani = 13,4%; 3–5 ani = 25,8%; 6–8 ani = 29,8%; 9–11 ani = 42,1%; 12–14 ani = 45,4%; 15–18 ani = 42,8%
Jiesong și colab., 1991 (222)	< 1 lună = 59,4%; 1–11 luni = 29,1%; 12–23 luni = 36,4%; 2–4 ani = 54,8%; 5–7 ani = 48,6%; 8–12 ani = 53,7%

2. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Mijloacele de diagnostic descrise în capitolele anterioare sunt utilizate și la copii, cu câteva particularități: Sub vârsta de 6–7 ani se folosesc mai frecvent tehnicile non-invazive (ELISA și testul respirator). Sub vârsta de 15 ani, tehnica ELISA ca mijloc de diagnostic în infecția activă cu Helicobacter pylori, are specificitate de 100%. Peste această vârste, specificitatea scade. Cu vârsta, există posibilitatea reinfectării bolnavului, astfel că titrul ridicat de anticorpi poate reflecta o infecție anterioară.

Pentru testul respirator, este de preferat ^{13}C – izotop nonradioactiv. La copii, sensibilitatea testului respirator cu ^{13}C este de 96%, specificitatea 93, valoarea predictivă pozitivă 83% (rezultate fals pozitive 17%), iar valoarea predictivă negativă 99% (rezultate fals negative 1%) (220). Testele invazive rămân indicate atunci când mijloacele de diagnostic non-invazive sunt negative, iar simptomatologia persistă și după tratamentul cu antibiotice.

3. MANIFESTĂRILE CLINICE LA COPIII INFECTAȚI CU HELICOBACTER PYLORI

Tabloul clinic este polimorf. Nu există manifestări subiective sau obiective patognomonice pentru infecția cu Helicobacter pylori.

Durerea epigastrică interesează 86,6% din copiii bolnavi, vărsăturile 13,3%, anorexia și scăderea în greutate 4,4%, iar 8,8% sunt asimptomatici. Este interesantă observația unui copil de 7 ani din Italia care de la vârsta de 5 ani a prezentat o anemie sideropenică severă (Hb = 5,1 g%) și la care au fost excluse bolile hematologice și suferințele digestive organice. Tratamentul cu preparate de fier a ameliorat temporar parametrii hematologici, dar la întrerupere, valorile acestora scădeau mult sub limitele fiziologice. După 2 ani de suferință s-a efectuat un examen endoscopic, iar prin tehnicile de diagnostic cunoscute s-a evidențiat

Scanned with OKEN Scanner

o infecție „masivă“ cu Helicobacter pylori. A urmat un tratament cu amoxicilină și bismut coloidal. La 2 luni după tratamentul antibacterian și fără terapia cu preparate de fier, hemoglobina a ajuns la valoarea de 12,5 g% (227).

Multe bacterii posedă sisteme specializate prin care „captează“ fierul necesar proceselor metabolice. Acest mecanism se realizează prin intermediul unor proteine numite „siderofori“ și care sunt secretate de celula bacteriană. Sideroforii leagă ionul de fier care apoi este transportat prin membrană în celula bacteriană, prin intermediul unor receptori specifici (381). Fierul poate fi preluat și din unele proteine ale gazdei ca: transferina, lactoferina, etc. (381).

Prin studii în vitro s-a demonstrat că Helicobacter pylori produce siderofori (381). Nu se știe încă dacă în vivo, Helicobacter pylori intervine prin acest mecanism în etiopatogeneza anemiei.

Anemia severă asociată infecției cu Helicobacter pylori poate avea două explicații: a) hipoclorhidria; b) consumul fierului de către bacterie în procesul de dezvoltare și multiplicare.

Manifestarea cea mai comună este *durerea abdominală recurențială*, care uneori îmbracă aspectul de *abdomen cronic dureros*. Desigur că acest simptom (durerea) poate fi expresia multor suferințe organice sau funcționale, digestive sau extradigestive (228).

Durerea abdominală recurențială se definește prin apariția a trei sau mai multe episoade dureroase abdominale într-o perioadă de cel puțin trei luni. La populația școlară, durerea abdominală recurențială a fost diagnosticată în 10,8%. Frații și surorile acestor copii au istoric cu dureri abdominale ,iar părinții au ulcer duodenal în procent de 10%, față de numai 3% în cazul copiilor neafectați de durerea abdominală. Mai frecvent sunt interesați copiii între 5 și 9 ani.

Hematemeza este o manifestare ce poate completa tabloul clinic al bolnavilor infectați cu Helicobacter pylori. Substratul lezional, mai frecvent este gastrita și ulcerul (228). Helicobacterul pylori a fost identificat în 10% din cazurile cu hemoragie digestivă superioară. Histologic, s-a diagnosticat la majoritatea gastrită cronică activă.

4. GASTRITA ASOCIATĂ INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII

Procesul inflamator (gastritic) explică mai frecvent manifestările subiective prezente la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori. Examenul radiologic este negativ în majoritatea cazurilor. Clinic, astfel de observații sunt interpretate și încadrate în sindromul dispepsiei non-ulceroase. La copii (dar și la adulți), nosologic, dispepsia non-ulceroasă este heterogenă. Substratul poate fi organic sau funcțional. Boli benigne, dar și maligne, pot fi ascunse în spatele „paravanului“ dispepsiei. Din grupul mare și heterogen al dispepsiei non-ulceroase, infecției cu Helicobacter pylori îi revin 34% din cazuri.

Într-un serviciu de gastroenterologie pediatrică din Madrid au fost examinați timp de un an 662 noi pacienți. Din aceștia, 17% pentru dureri abdominale în regiunea epigastrului. Au fost examinați endoscopic 326. Gastrita cu Helicobacter pylori a fost diagnosticată la 106 (32,25%) (229). Incidența infecției cu Helicobacter pylori în gastrita antrală, lá copii, variază între 10 – 32% (Tabelul XXIX).

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu gastrită antrală

Autorii	Incidența (%)
Mohony şi colab., 1988 (236)	26,3
Drumm şi colab., 1987 (238)	11
Cadrenal şi colab., 1988 (237)	31,6
Drumm şi colab., 1987 (238)	10,4
Thomas şi colab., 1988 (239)	20
Hill şi colab., 1986 (235)	24

Etiologic, gastrita la copii se clasifică în: gastrită primară; gastrită secundară (230, 231). Gastrita primară (idiopatică) își restrânge cadrul pe măsura identificării de noi factori etiologici.Gastrita antrală (antrita) de etiologie necunoscută până în 1983 (primară), reprezenta aproximativ 8,8% (232). După descoperirea Helicobacter pylori s-a observat că 70,7% din copiii cu antrită sunt infectați.

Endoscopic, la 57% din copii, gastrita antrală asociată cu Helicobacter pylori se traduce prin aspectul nodular. Într-un alt studiu, antrita nodulară apare la 52% din copiii cu Helicobacter pylori, la 14% aspectul endoscopic a fost normal, iar la restul hiperemie antrală (237).

Nodulii au dimensiuni de aproximativ 1–2 mm, iar uneori iau aspect pseudopolipoid. După eradicarea infecției, nodulii dispar în câteva luni, paralel cu ameliorarea tabloului clinic. Nodulii antrali, ca semn endoscopic, nu au fost descrişi la adulții cu gastrită asociată Helicobacter pylori. Este posibil ca ei să reprezinte un răspuns imunologic local particular copiilor. În general, copiii au o reacție limfoidă mai exprimată decât adulții (exemplu: în faringe, amigdale, ileonul terminal etc.).

Endoscopic, infecția cu Helicobacter pylori poate îmbrăca în principal 3 aspecte: a) gastrită antrală nodulară; b) imagine peteşială în antru (congestie); c) mucoasă normală. Când se adaugă şi alți factori exogeni (antiinflamatoarele), se poate găsi imagine de gastrită erozivă manifestată prin hematemeză.

Histologic, se constată un infiltrat celular mixt: plasmocite, limfocite, polimorfonucleare neutrofile şi rar eozinofile (231). În toate cazurile infectate cu Helicobacter pylori, polimorfonuclearele neutrofile sunt localizate la baza sau în interiorul glandelor gastrice (231). Helicobacter pylori nu a fost evidențiată niciodată la copiii cu mucoasa gastrică histologic normală. La 20–30% din adulți, Helicobacter pylori poate popula stomacul fără să inducă inflamație.

Densitatea celulelor (număr de celulă/mm^2) inflamatorii este semnificativ crescută la copiii infectați cu Helicobacter pylori: a) limfocite 1738, respectiv 604 la sănătoşi; b) plasmocite 1639, respectiv 411 la sănătoşi; c) neutrofile 371 şi absente la sănătoşi; d) eozinofile 135 şi absente la sănătoşi (234). Nu s-a documentat o corelație între examenul histologic de rutină şi evaluarea morfometrică. Prin determinarea celulelor pe unitatea de suprafață, se poate diferenția gastrita cronică activă de gastrita cronică inactivă.

Imaginea nodulară a mucoasei antrale are ca substrat histologic hiperplazia foliculilor limfoizi, aspect particular întâlnit numai la copil.

Tratamentul gastritei asociată cu Helicobacter pylori va fi descris într-un capitol următor.

Scanned with OKEN Scanner

5. ULCERUL DUODENAL AL COPILULUI

Boala ulceroasă are o expresie clinică la majoritatea cazurilor numai după 18–20 de ani. Excepție fac copii cu „zestre“ genetică ulceroasă din partea ambilor părinți. În aceste situații, dacă la „terenul“ genetic transmis de la părinți se adaugă în primii ani de viață și factorii exogeni (exemplu: Helicobacter pylori) crește riscul manifestării ulceroase încă din copilărie.

La copiii s-au descris două tipuri de ulcer duodenal (233). Forma cea mai frecventă tipul I 85%, asociată cu Helicobacter pylori și gastrita antrală, iar histologic cu un infiltrat inflamator de tipul gastritei cronice active. Tipul II este mai puțin frecvent, 15%, cu lipsa gastritei antrale și a Helicobacter pylori. La adulții cu ulcer duodenal și infectați cu Helicobacter pylori nu se constată imaginea nodulară a mucoasei antrale.

La copii, incidența ulcerului duodenal variază în limite destul de largi: 1,75–29%. Istoricul familial de ulcer este frecvent găsit la această categorie de pacienți.

Ca și la adulți, Helicobacter pylori este asociat cu recurența ulcerului duodenal. Pe un grup de 23 copii cu ulcer duodenal, tratați timp de 8 săptămâni cu ranitidină (5–10 mg/kg/zi), cicatrizarea s-a realizat în 93% din cazuri (240). Într-o perioadă de 1–3 ani, recurența interesează 45%. Helicobacter pylori a fost identificat în mucoasa antrală la 85% din pacienții cu recurența ulcerului și numai la 29% din cei fără recurență.

Ulcerul gastric este mai rar diagnosticat la copii. Există studii prin care se susține că ulcerul gastric poate afecta 18% din copiii infectați cu Helicobacter pylori (241).

Duodenita interesează 25% din copiii infectați, dar bacteria nu a fost identificată în duoden (241).

Într-o cercetare mai recentă, se arată că duodenita apare la 64% din copiii infectați cu Helicobacter pylori (244). Metaplazia gastrică în duoden apare rar. Din 28 copii cu Helicobacter pylori, numai la unul s-a identificat metaplazie gastrică în duoden. Aceste rezultate indică o reactivitate diferită a epiteliului duodenal în cazul copilului, sau colonizarea de scurtă durată a stomacului.

6. ENTEROPATIA EXUDATIVĂ (CU PIERDERE DE PROTEINE)

La copii s-au descris cazuri de enteropatie cu pierdere de proteine, asociată cu gastrita acută și Helicobacter pylori în mucoasa gastrică antrală (242). Culturile din scaun au fost negative pentru germeni patogeni. Endoscopic, mucoasa gastrică a fost hiperemică, mai ales la nivelul corpului gastric. După eradicarea infecției cu Helicobacter pylori, tabloul clinic și coprologic s-a ameliorat. Relația patogenetică bacterie-enteropatie exudativă nu este cunoscută.

7. TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII

La copii (de fapt și la adulți) nu este încă standardizat tratamentul de eradicare al infecției cu Helicobacter pylori. În principiu, se folosesc aceleași mijloace antibacteriene ca și pentru adulți, numai că dozele sunt adaptate populației pediatrice.

Subcitratul de bismut coloidal (De–Nol^{R}), amoxicilina, furazolidonul și metronidazolul sunt principalii compuși folosiți în pediatrie.

La copiii de peste 12 ani, De-Nol-ul se administrează în doză de 480 mg/zi (divizat în două prize), timp de 1–2 luni. Sub 12 ani, doza este de 240 mg/zi, repartizată în două prize.

Scanned with OKEN Scanner

La aceste doze, concentrația serică a bismutului este de 3 – 19 μg/l, nivel seric ce nu realizează efecte neurotoxice. Când concentrația bismutului depășește 50 – 100 μg/l, apar fenomene neurotoxice.

Metronidazolul se administrează în doză de 20 – 30 mg/kg corp/zi fără a depăși 750 mg, divizate în 3 prize, timp de 7 – 14 zile. S-au descris cazuri de rezistență primară și secundară (apare în primele zile de tratament) la metronidazol. În Europa, la adulți, rezistența prmară a bacteriei la metrodinazol variază între 7 – 49%, predominând la femei.

Furazolidonul se recomandă în doză de 6 – 8 mg/kg corp/zi, fără a se depăși doza totală de 300 mg, divizată în 3 prize, timp de 7 zile.

Amoxicilina se administrează în doze de 50 mg/kg corp/zi, repartizată în 4 prize la 6 ore, per os, fără a depăși cantitatea totală de 1500 mg/zi.

Antibacterienele enunțate se pot folosi ca: monoterapie, dublă asociere, triplă asociere. Este de preferat ultima variantă.

Prin folosirea asocierii: metronidazol-furazolidon-amoxicilină, la o lună după întreruperea tratamentului, eradicarea infecției este de 95,2%. După 6 luni, recurența infecției apare la 30%. Tratamentul infecției cu Helicobacter pylori va fi detaliat într-un capitol special.

Scanned with OKEN Scanner

XI. BOLILE ASOCIATE CU HELICOBACTER PYLORI

În capitolele anterioare s-a argumentat prin studii clinice şi experimentale că în condiţii naturale Helicobacter pylori se dezvoltă şi multiplică numai în mucoasa gastrică. În zonele pe care le colonizează, prin modificările biochimice, morfologice şi imunologice, iniţiază procesul inflamator acut, cu evoluţie spre cronicizare. Prin alterarea barierei mucoasei gastrice, bacteria se autodefineşte ca verigă patogenetică în multe suferinţe gastrice şi duodenale. Înscriindu-se în lanţul patogenetic al acestor boli (determinate multifactorial), eradicarea infecţiei va conduce la ameliorarea sau chiar vindecarea lor. Încă de la descoperirea sa de către Warren şi Marshall s-a făcut relaţia patogenetică bacterie-gastrită. Cercetările ulterioare au proliferat, iar în prezent se ştie că Helicobacter pylori face parte din lanţul patogenetic al bolii ulceroase. Incidenţa crescută a cancerului gastric din unele zone geografice merge paralel cu cea a infecţiei cu Helicobacter pylori. Studiile din ultimii ani consideră bacteria ca posibilă verigă patogenetică ce iniţiază procesul cancerogenezei.

Mucoasa gastrică ectopică (diverticul Meckel) sau metaplazia gastrică din esofag (sindromul Barrett) şi duoden, colonizată cu Helicobacter pylori va urma acelaşi curs ca şi cea din stomac.

Dispepsia non-ulceroasă, etiologic heterogenă, are ca substrat patogenetic principal Helicobacter pylori. Se exagerează totuşi când între Helicobacter pylori şi dispepsia non-ulceroasă se pune semnul de egalitate.

Cercetările privind rolul Helicobacter pylori în patogeneza suferinţelor gastrice şi duodenale au adus argumente clinice şi experimentale care i-au determinat şi pe cei mai conservatori să-i recunoască „autoritatea patogenetică".

1. GASTRITA

Gastrita este un diagnostic comun, utilizat de clinicieni şi histologi din toate ţările. Până în urmă cu 10 ani, substratul etiologic a fost descifrat în puţine cazuri. Odată cu descoperirea bacteriei Helicobacter pylori, concepţia etiopatogenetică şi terapeutică a gastritei s-a schimbat.

Conceptul de gastrită s-a dezvoltat începând cu studiile histologice pe piesele de rezecţie gastrică. Prin introducerea examenului gastroscopic şi a biopsiei, s-a produs o mutaţie în diagnosticul gastritei. Au apărut două noţiuni: a) gastrita interpretată endoscopic (hiperemia mucoasei, edem, eroziuni etc.); b) gastrita evidenţiată histologic. Întrucât imaginea endoscopică nu este specifică inflamaţiei (uneori este expresia cancerului gastric), gastrita rămâne o noţiune histologică, definită de infiltratul inflamator din mucoasă (polimorfonucleare neutrofile, mononucleare etc.).

Deseori gastrita este confundată cu manifestările dispeptice care îşi pot avea originea în diferite organe ale tubului digestiv, uneori reflectând suferinţe ale unor organe extradigestive. Gastrita nu poate fi definită numai pe criterii clinice. Parametrii endoscopici şi histologici sunt suverani în definirea gastritei.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificările care circulă în literatură se bazează pe criteriile clinice, endoscopice, morfologice şi etiologice. Nu există o clasificare unitară întrucât parametrii pe care se bazează diferă de la un autor la altul.

Cea mai cunoscută clasificare, grupează gastrita în trei entităţi: a) erozivă; b) non-erozivă; c) specifică (245).

Gastrita erozivă, sinonimă cu leziunile de stress, medicamentoase etc. Pentru definire, se utilizează şi termenul de gastrită acută. Este consecinţa agresiunilor exogene (medicamente, alcool, alimente) la care se adaugă factori endogeni (acid clorhidric, pepsină, acizi biliari). Nu are specificitate etiologică, endoscopică şi morfologică.

Endoscopic se traduce prin eroziuni acute, localizate mai frecvent în antru, acoperite cu cruste hematice sau exudate bogate în fibrină (imaginea endoscopică este de pată albicioasă), alteori zone hiperemice. Frecvent acest tip de gastrită este sursa hemoragiilor. De obicei se vindecă repede, uneori în 24–48 de ore. După acest interval de timp, examenul endoscopic poate fi negativ. Uneori aceste leziuni gastrice multiple sunt asociate cu ulcerul gastric sau duodenal. Ulcerul se poate vindeca, iar eroziunile să persiste. În acest caz, eroziunile gastrice sunt expresia bolii ulceroase.

Histologic domină infiltratul de tip acut (polimorfonucleare neutrofile) şi soluţia de continuitate la nivelul epiteliului (Fig. 25). În lamina proprie a mucoasei, s-au găsit la unii bolnavi celule ce conţin IgE, iar în ser această imunoglobulină este crescută (245). Aceste modificări imunologice sugerează posibilitatea unor reacţii de hipersensibilitate în dezvoltarea leziunilor acute.

Gastrita cronică erozivă reprezintă uneori o sursă de eroare în interpretarea endoscopică. Termenul nu este sinonim cu cel de gastrită erozivă (sau gastrită acută erozivă) (246).

Endoscopic se manifestă prin eroziuni de 2–4 mm, dispuse pe vârful unor proeminenţe (noduli) ale mucoasei. Aceşti mici noduli sunt situaţi uneori de-a lungul pliurilor mucoasei, realizând imaginea de „pliu rugos“. În contrast cu eroziunile acute tranzitorii, acestea persistă luni de zile, justificându-se astfel termenul de eroziuni cronice. Prima dată au fost descrise în 1947 de Mautier şi Martin (cit. de 246) cu termenul de „gastrită varioliformă“. La „pletora“ de termeni ce încearcă să definească această entitate, s-au mai adăugat: ulcere aftoase, gastrită verucoasă, gastrită erozivă prepilorică, difuză (completă) etc. Gastroscopic este preferabil să se adopte termenul de gastrită cronică erozivă, cu precizarea localizării (antrală, corpul gastric, difuză).

Pe un număr de 1001 endoscopii, gastrita erozivă antrală a fost diagnosticată la 25,8%, difuză la 2,7%, (din 1859 gastroscopii) sau numai 0,5% pe 20000 endoscopii (246).

Histologic gastrita cronică erozivă are câteva particularităţi. Fibroza şi hiperplazia foveolară sunt trăsături histologice invariabile. Glandele gastrice sunt distorsionate, modificare ce dă o imagine aparent de malignitate. În general, eroziunile se asociază cu o reacţie inflamatorie redusă. Eroziunile gastrice au fost asociate şi cu refluxul duodeno-gastric, infecţia cu Helicobacter pylori şi gastrita limfocitară.

Gastrita cronică non-erozivă, etichetată simplu ca gastrită cronică. Este o entitate comună în populaţia generală, a cărei incidenţă creşte cu vârsta. În Finlanda, jumătate din populaţia de vârstă medie şi mai mult de 80% din persoanele peste 65 ani suferă de gastrită cronică (247). Leziunea inflamatorie cronică pare a fi etapa finală a diferitelor forme de „injurii“ ale mucoasei gastrice. Gastrita cronică se asociază cu Helicobacter pylori la un procent de 81% din bolnavi (247). Se mai asociază cu: ulcerul gastric şi duodenal, anemia pernicioasă, gastrectomia parţială şi cancerul gastric (245).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a preciza extinderea inflamației, încă din 1973 s-a introdus termenul de gastrită tip A (fundică) sau gastrită tip B (antrală) (248). În realitate, cele două entități pot apare izolat sau concomitent. Pentru a defini ultima posibilitate (gastrita difuză) s-a introdus termenul de gastrită tip AB. Între antru și corpul gastric este o zonă de tranziție (unde mucoasa are caracteristici morfofuncționale specifice ambelor zone) care este mai extinsă pe mica curbură. Într-adevăr, leziunile inflamatorii pot domina printr-o zonă sau alta.

Pentru a aprecia severitatea gastritei cronice non-erozive, în 1979 Whitehead (cit. de 245) a propus următoarea clasificare: a) gastrită cronică superficială; b) gastrită cronică atrofică; c) atrofie gastrică.

Gastrita cronică superficială se caracterizează prin prezența celulelor inflamatorii în zona foveolară cu păstrarea structurilor glandulare. Celulele epiteliale pot lua o formă cuboidă, apare depleția de mucus și crește indicele mitotic (245) (Fig. 26).

Gastrita cronică atrofică exprimă un grad sporit de severitate și este precedată de gastrita cronică superficială. Infiltratul inflamator interesează și zona glandelor gastrice, iar acestea din urmă se reduc semnificativ ca număr, până la dispariție (Fig. 27).

Atrofia gastrică se definește prin dispariția completă a glandelor, subțierea mucoasei și reducerea elementelor inflamatorii (Fig. 28).

Când celulele inflamatorii infiltrează mucoasa în toată grosimea, dar glandele gastrice sunt păstrate, s-a propus termenul de gastrită cronică preatrofică sau interstițială.

Gastrita cronică se poate asocia cu două tipuri de leziuni: a) metaplazia intestinală; b) metaplazia pseudopilorică (în zona fundică a stomacului).

Gastrita specifică este mai rară. Termenul de specific se referă la etiologie, aspectul histologic și endoscopic. Acest tip de gastrită este întâlnit în următoarele situații: a) infecțioase (tuberculoză, histoplasmoză, sifilisul); b) neinfecțioase (boala Crohn, sarcoidoza, granulomatoza cronică și alergică); c) corpi străini; d) idiopatice (245).

Aceste entități descrise, diagnosticate endoscopic și histologic, pot fi grupate și altfel, fără să schimbe însă esența clasificării enunțate (247): a) gastrită non-specifică (acută și cronică); b) gastrită specifică.

După descoperirea de către Warren și Marshall în 1983 a bacteriei Helicobacter pylori, clasificările anterioare au fost revizuite și s-a propus o clasificare patogenetică și etiologică. Principalele forme de gastrită cronică care derivă din această clasificare sunt: a) gastrită cronică tip A – autoimună, de etiologie necunoscută; b) gastrită cronică tip B – bacteriană (Helicobacter pylori); c) gastrită cronică tip C – chimică (reflux biliar, antiinflamatoare, alcool etc.).

Gastrita tip A (autoimună) se asociază cu anemia pernicioasă. Anticorpii anticelulă parietală sunt identificați la 60–88%. Nivelul seric al vitaminei B_{12} și factorului intrinsec este scăzut (246). Anticorpii antifactor intrinsec s-au documentat la 70% din bolnavii cu anemie pernicioasă.

Funcțional evoluează cu aclorhidrie și gastrinemia mult crescute.

Histologic este caracterizată de leziuni de tip atrofic, iar asociat metaplazie intestinală. Asocierea gastritei cronice tip A cu Helicobacter pylori va fi descrisă într-un capitol special. În antru, mucoasa este normală sau cu gastrită cronică atrofiată, dar cu un grad mai puțin sever decât în corpul gastric.

Gastrita cronică tip B (bacteriană) are ca factor etiologic major Helicobacter pylori. Histologic, se manifestă ca gastrită cronică superficială (mai frecvent), dar îmbracă și evoluție mai severă – gastrita cronică atrofică, cu sau fără metaplazie intestinală. Imediat după descoperirea Helicobacter pylori, Warren și Marshall au introdus doi termeni noi: a)gastrită cronică activă; b) gastrită cronică inactivă (11).

Scanned with OKEN Scanner

Gastrita cronică activă se definește prin prezența în mucoasa gastrică a unui bogat infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile alături de celulele inflamatorii de tip cronic.

Gastrita cronică inactivă (liniștită) este caracterizată de celulele mononucleare care domină infiltratul celular inflamator din mucoasă.

Gastrita cronică tip C (chimică) este heterogenă din punct de vedere etiologic și mai frecvent este secundară refluxului duodeno (intestino)-gastric. Histologic, trăsătura definitorie este hiperplazia foveolară, motiv ca în 1947, du Plessis și Lawson (cit. 246) să o numească „gastrită proliferativă". Infiltratul celular inflamator din mucoasa gastrică este redusă.

Antiinflamatoarele (steroide și non-steroide) determină gastrita de tip C, dar care de obicei are evoluția unei gastrite acute erozive.

Leziunea finală care „încheie" evoluția gastritei tip A, B și C este gastrita cronică atrofică (Fig. 29) și este inclusă astăzi în grupul precancerozelor gastrice.

Toate aceste clasificări apărute în decursul anilor, reflectă noile descoperiri care au apărut pe parcurs: endoscopie, biopsie dirijată și etajată, recunoașterea rolului patogen al Helicobacter pylori (250). Pentru unificarea tuturor elementelor (clinice, endoscopice, histologice și etiologice), valorificarea noilor descoperiri și interpretarea lor într-un sistem unitar, un grup de lucru format din specialiști în gastroenterologie, cunoscuți pe plan mondial (Tytgat – Olanda, Price – Anglia, Missiewicz – Anglia, Sipponen – Finlanda, Strickland – SUA, Cheli – Italia, Goodwin – Anglia) au propus la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney (1990), o nouă clasificare a gastritelor. În opinia autorilor, sistemul Sydney, deși complicat la prima vedere, este simplu și ușor de aplicat și poate include noi descoperiri (250). Fig. 30 redă în original noul sistem de clasificare al gastritelor.

Clasificarea Sydney cuprinde două compartimente: histologic și endoscopic. Din această perspectivă, gastritele sunt descrise în baza a doi parametri: endoscopic și histologic (clasificare endoscopică și clasificare histologică). Nu există o corelație perfectă între cele două compartimente.

Clasificarea endoscopică obligă pe endoscopist să descrie aspectul macroscopic al mucoasei gastrice.

Mucoasa normală are culoare roză, suprafața netedă și luciu uniform. Antrul este plat, cu 1–2 pliuri. La nivelul corpului gastric, pliurile nu depășesc 5 mm și se depliseză ușor la insuflație.

Endoscopic, inflamația mucoasei gastrice se traduce prin: edem, eritem, friabilitate, exudate, eroziuni plate și varioliforme. Toate aspectele endoscopice pot apare izolate sau în asociere.

Se va consemna: comportarea pliurilor, atrofia mucoasei (evidențierea desenului vascular), punctele hemoragice și granulațiile. Din asocierea acestor modificări endoscopice rezultă tipurile endoscopice de gastrită: – gastrită eritematos-exudativă (eritem și exudate); – gastrită erozivă (erozivă plată și varioliformă); – gastrită endoscopic cu atrofie (vizibilitatea desenului vascular); – gastrită endoscopic hemoragică (echimoze, zone hemoragice); – gastrită de reflux (se impune documentarea refluxului biliar); gastrită cu hipertrofia pliurilor (Ménétrier).

În toate aceste situații este obligatorie specificarea endoscopică ca și criteriu de clasificare (exemplu – gastrită endoscopic hemoragică).

Clasificarea histologică rezultă din examinarea fragmentului de mucoasă gastrică biopsiată. Biopsiile necesare clasificării histologice se obțin astfel: a) la 2 cm de pilor, câte

Scanned with OKEN Scanner

una pentru ambele fețe; b) la nivelul corpului gastric, separat pentru fața anterioară și posterioară. Desigur, leziunile circumscrise evidențiate endoscopic vor fi biopsiate.

Clasificarea histologică cuprinde 3 componente: morfologică, topografică și etiologică.

Componenta morfologică include 3 forme de gastrită: gastrită acută, gastrită cronică și cea specifică. Pentru definirea gastritei se folosesc următorii parametri: inflamația (acută și cronică), atrofia, activitatea procesului inflamator, metaplazia instestinală și Helicobacter pylori.

Componenta topografică – localizarea procesului inflamator: antral corporeal, sau difuz (pangastrita). Pentru a respecta această cerință sunt necesare biopsii din antru și corpul gastric. Pentru a ilustra discordanța dintre examenul endoscopic și histologic în cadrul clasificării Sydney, redăm un studiu efectuat în Anglia (261). Din 122 bolnavi examinați endoscopic, gastrita s-a documentat macroscopic la 79 (64,7%). Histologic diagnosticul de gastrită a fost stabilit la 106 (86,8%), din care 77 (72,6%) cu Helicobacter pylori. La un număr de 43 pacienți, mucoasa gastrică a apărut endoscopic normală. La 36 din aceștia (cu aspect endoscopic normal), histologic a apărut imaginea de gastrită. Dacă se compară gastrita erozivă (diagnosticată endoscopic) cu examenul histologic, concordanța de diagnostic este de 95,2%. Analizând leziunile degenerative ale mucoasei gastrice, se constată că sunt prezente la 66% din bolnavii cu imaginea endoscopică de gastrită. Aceste rezultate demonstrează marea discrepanță între cele două metode de diagnostic. Aspectul endoscopic ce sugerează gastrita, reflectă și leziunile degenerative ale epiteliului gastric.

Componenta etiologică va fi precizată atunci când este posibil. Când nu se pot identifica factorii etiologici, se va specifica termenul „idiopatic".

În baza clasificării Sydney, diagnosticul se va formula astfel: exemplu – gastrită cronică antrală, erozivă (varioliformă), asociată cu Helicobacter pylori.

Gastritele specifice includ: boala Crohn, tuberculoza, sarcoidoza gastrita limfocitară etc.

Clasificarea Sydney sintetizează toate tipurile de gastrită descrise de clasificările anterioare, iar din sumarea criteriilor endoscopice, histologice și etiologice, rezultă concluzie integrativă. Viabilitatea acestei clasificări va fi decisă de timp.

În capitolele ce urmează, descriem asocierea infecției cu Helicobacter pylori în diferitele tipuri de gastrită, cu sublinierea particularităților morfologice și evolutive.

1.1. Gastrita cronică tip B (bacteriană)

Anual, aproximativ 1% din populația globului este examinată medical pentru suferințe abdominale. 2/3 dintre aceștia suferă de boli ca: ulcer gastric, ulcer duodenal, esofagită și cancer gastric. Rămân 1/3 cu examenul radiologic negativ, și diagnosticați sub eticheta de dispepsie non-ulceroasă. Acest grup de pacienți este foarte heterogen și include suferințe biliare, tulburări de motilitate, dar la majoritatea se poate diagnostica gastrita de diferite grade. În grupul bolnavilor cu dispepsie non-ulceroase, gastrita are o prevalență de 55%. (254).

Din 1983 și până în prezent, a apărut o „avalanșă" de lucrări ce confirmă observațiile făcute de Warren și Marshall privind asocierea Helicobacter pylori cu gastrita antrală.

După ingestia deliberată de Helicobacter pylori din cultură, sau accidental, apar manifestări dispeptice ce au ca substrat gastrita acută. În contrast cu aceste manifestări, s-a demonstrat în multe studii că există bolnavi infectați cu Helicobacter pylori dar asimptomatici. Răspunsul imun al gazdei (local și sistemic) ar putea grupa bolnavii în două categorii: simptomatici și asimptomatici. Majoritatea bolnavilor infectați cu Helicobater

pylori sunt încadrați în sindromul dispepsiei non-ulceroase. Substratul morfologic este în majoritatea cazurilor gastrita cronică activă. În 1989, De Luca enunță dictonul „No active gastritis-no dyspepsia“ (251).

Incidența gastritei B crește cu vârsta. După 50 de ani, ajunge la peste 78% (253).

Prevalența Helicobacter pylori în gastrita cronică antrală tip B. Gastrita antrală se asociază cu Helicobacter pylori în 69—98% din cazuri (Tabelul XXX).

Tabelul XXX

Incidența infecției cu Helicobacter pylori în gastrita cronică antrală

Autorii	Incidența (%)	Tehnica de diagnostic
Madsen și colab., 1991 (366)	91,7	Examen histologic
Loffeld și colab., 1988 (371)	98	Examen histologic
Niedobitek și colab., 1989 (372)	77,9	Examen histologic
Buck și colab., 1986 (373)	69	Examen histologic
Johnston și colab., 1986 (304)	83	Examen histologic
Walker și colab., 1986 (374)	96	Ex. histologic + cultură
Stolte și colab., 1989 (375)	87,1	Examen histologic

Se remarcă o strânsă corelație între Helicobacter pylori și gastrita cronică activă. (Tabelul XXXI). Severitatea gastritei este influențată de gradul populării bacteriene (nr. de bacterii/ unitatea de suprafață). Pentru a putea aprecia corelația dintre Helicobacter pylori și severitatea gastritei, există în prezent mai multe încercări de gradare a procesului inflamator. Redăm un exemplu: gradul 0 = histologia mucoasei gastrice normale; gradul 1 = prezența de celule mononucleare în lamina proprie a mucoasei, dar care nu depășesc numărul admis ca normal; gradul 2 = celule mononucleare în număr crescut în lamina proprie, la care se adaugă și polimorfonucleare neutrofile; gradul 3 = mononucleare și polimorfonucleare neutrofile în lamina proprie + prezența polimorfonuclearelor neutrofile interepitelial (254). Gradul 2 și 3 este consecința unei populări intense a mucoasei gastrice (254, 257).

Tabelul XXXI

Incidența infecției cu Helicobacter pylori în gastrita cronică activă

Bibliografie	Incidență (%)	Tehnica de diagnostic
Hirschl, 1987 (77)	88	examen histologic + cultură
Wagner și colab., 1989 (170)	53	examen histologic + cultură
Schubert și colab., 1922 (252)	76	examen histologic
Loffeld și colab., 1988 (254)	98	examen histologic + cultură
Goodwin și colab., 1986 (255)	92	examen histologic + cultură
Jiang și colab., 1987 (256)	90	examen histologic + cultură
Andreica și colab., 1990 (15)	84,6	examen histologic
Andersen și colab., 1987 (309)	86	examen histologic
Carrik și colab., 1983 (303)	98	examen histologic
Ho și colab., 1986 (320)	99	examen histologic

Scanned with OKEN Scanner

La voluntari asimptomatici, gastrita antrală a fost diagnosticată la 20% (258). La toți bolnavii cu gastrită antrală s-a găsit prezentă și Helicobacter pylori.

În gastrita cronică superficială, incidența infecției este de 78,9%, iar în cea atrofică de 81,3% (256). Rezultatele cercetărilor noastre arată valori mai reduse, 62,7%, respectiv 50% (15). Incidența infecției cu Helicobacter pylori scade în gastrita cronică atrofică odată cu apariția metaplaziei intestinale.

Tabloul clinic al gastritei cronice antrale tip B nu este specific și se suprapune cu manifestările dispepsiei non-ulceroase.

Durerea epigastrică apare la 88% din bolnavii cu gastrită antrală asociată cu Helicobacter pylori. Gastroscopia are ca indicație primară durerea epigastrică la 51% din bolnavi (252). Nu are caracteristici semiologice care să pledeze pentru infecția cu Helicobacter pylori. Se accentuează postalimentar și după consum de lichide reci. Nu este ameliorată de antiacide și antisecretorii. Manifestarea apare în procente și grade similare și în gastrita antrală de altă etiologie.

Greața interesează 60% din bolnavii cu gastrită antrală cu Helicobacter pylori și 50% din bolnavii cu gastrită antrală de altă etiologie (254).

Vărsătura apare la un procent mai redus (16%) din bolnavi cu gastrită Heliobacter pylori pozitivă.

Manifestări asociate cu alimentația: arsura epigastrică – 64%, meteorism – 84%, intoleranțe alimentare – 50%, scăderea în greutate cu peste 1 kg – 4 . și inapetență – 32% (254).

Simptomele durează luni sau chiar ani de zile. Se ameliorează până la dispariție după tratamentul cu antibiotice față de care bacteria este sensibilă.. Ameliorarea simptomelor se corelează cu dispariția procesului inflamator.

Examenul endoscopic poate să releve imagine sugestivă pentru procesul gastritic: congestia mucoasei (difuză sau peteșială), eroziuni antrale (acute sau cronice). Pliurile mucoasei (mai ales la copii) pot avea aspect hipertrofiat. Trei mecanisme explică aspectul pliurilor: a) inflamația b) edemul mucoasei și submucoasei combinat cu inflamația; c) hiperplazia mucoasei. Gastrita nodulară (ca imagine endoscopică) apare la 23,5% din bolnavii infectați cu Helicobacter pylori și numai la 2,6% la cei neinfectați. La o parte din bolnavii infectați, imaginea gastroscopică a mucoasei este normală. Nu există o corelație între examenul endoscopic și histologic.

Examenul histologic al mucoasei oferă câteva particularități. Procesul inflamator interesează preponderent criptele gastrice (259).

Criptita se definește ca „invazia“ cu polimorfonucleare neutrofile a criptelor gastrice. Imaturitatea epitelului foveolar din zona istmică (proliferativă) este mai permeabilă pentru factorii chemotactici. Așa se explică apariția mai frecventă a criptitei. Pentru aprecierea afectării criptelor gastrice s-au determinat doi parametri: extinderea și gradul de afectare (259). Cei doi parametri se calculează după următoarele formule:

$$\text{extinderea afectării criptelor} = \frac{\text{numărul de cripte afectate}}{\text{nr. total de cripte examinate}} \times 100$$

$$\text{gradul afectării} = \frac{\text{numărul total al polimorfonuclearelor neutrofile}}{\text{numărul criptelor afectate}}$$

Abcesul criptic este o altă leziune histologică prezentă în mucoasa gastrică la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori. Se definește ca acumularea de puroi în criptele gastrice și în zona din jurul lor. Parametrii histologici ce caracterizează gastrita tip B sunt redați în tabelul XXXII.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXII

Parametrii histologici din mucoasa gastrică la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori (259)

Parametrii histologici	Helicobacter pylori + %	Helicobacter pylori – %
Extinderea afectării criptelor	19	7,4
Gradul de afectare	6,9	3,2
Abcese criptice	19,2	19,5
Limfocite	26	41
Plasmocite	45,5	37,9
Imunoblaşti	1,2	1,2
Eozinofile	11,5	10,8
Polimorfonucleare neutrofile	13,8	8,9
Agregate limfoide (foliculi limfoizi)	33,3	12,5

În prezenţa Helicobacter pylori sinteza de mucus gastric scade.

Histologic, gastrita cu Helicobacter pylori + are următoarele particularităţi: a) afectarea criptelor gastrice (criptită); b) scăderea relativă a limfocitelor; c) creşterea incidenţei „agregatelor" limfoide (foliculilor limfoizi) în lamina proprie a mucoasei; d) creşterea relativă a numărului de plasmocite; e) reducerea mucusului din celulele epiteliului gastric (259).

Foliculii limfoizi sunt prezenţi numai în intestinul subţire. În stomac, la persoanele sănătoase lipsesc. Creşterea numărului foliculilor limfoizi şi al agregatelor limfoide sugerează o stimulare antigenică. Incidenţa acestor formaţiuni limfoide este crescută şi în infecţia cu yersinia enterocolitica, numai că acestea sunt localizate în colon.

În infecţia cu Helicobacter pylori s-a observat că „agregatele limfoide" şi foliculii limfoizi sunt mai frecvenţi în antru (53,8%) faţă de corpul gastric (14,9%) Fig. 31 Hiperplazia foliculilor limfoizi se corelează cu gradul de colonizare bacteriană (89). Surprinzător, prevalenţa crescută a foliculilor limfoizi se asociază cu o moderată infiltraţie de celule neutrofile (89). Infiltrarea masivă cu polimorfonucleare neutrofile apare la scurt timp după infecţie, ori dezvoltarea foliculilor limfoizi necesită timp îndelungat. „Agregatele" şi foliculii limfoizi au fost evidenţiate mai frecvent la bolnavii cu metaplazie intestinală, leziune ce ar putea fi consecinţa infecţiei prelungite cu Helicobacter pylori. Şi în alte suferinţe gastrice asociate cu Helicobacter pylori, incidenţa foliculilor limfoizi din antru este crescută: gastrita erozivă – 34,8%, ulcerul gastric – 48,1%, ulcerul piloric – 47,7% şi ulcerul duodenal 62,5%. La tineri (18–25 de ani) incidenţa foliculilor limfoizi în prezenţa Helicobacter pylori este de 60%.

Limfomul gastric este mai frecvent în antru. Incidenţa crescută a foliculilor limfoizi în antru conduce la speculaţia existenţei unei relaţii între infecţia cu Helicobacter pylori şi limfomul gastric. La unii bolnavi infectaţi, hiperplazia foliculilor din zona antrală este aşa de exprimată, încât se face cu dificultate diagnosticul diferenţial între pseudolimfom şi limfoamele maligne non-Hodgkiniene. Deci, limfomul gastric ar putea fi consecinţa (sechelă) a infecţiei cu Helicobacter pylori.

Abcesele criptice sunt întâlnite în rectocolita hemoragică şi în infecţia mediată de Campylobacter jejuni, cu care Helicobacter pylori are unele asemănări.

Scanned with OKEN Scanner

Pe un grup de bolnavi urmăriți timp de 10 ani, s-a observat că numărul de polimorfonucleare neutrofile şi mononucleare creşte dacă infecția persistă, dar cele două elemente celulare rămân nemodificate în absența bacteriei. Eradicarea infecției va conduce la scăderea celulelor inflamatorii din mucoasă. Persistența infecției se asociază cu creşterea activității inflamatorii din mucoasă şi dezvoltarea în final a gastritei atrofice. Leziunile de tip atrofic elimină Helicobacter pylori din mucoasă.

Gastrita cronică activă apare la pacienții cu un grad înalt de infecție. Acest grup evoluează mai frecvent spre gastrită cronică atrofică.

Activitatea procesului inflamator şi prezența Helicobacter pylori pot fi apreciate prin testul respirator cu izotopul ^{13}C. Leziunile inflamatorii de tip activ se corelează cu nivelul ^{13}C dozat în primele 30 de minute.

Pepsinogenul seric este crescut în gastrita cronică activă. Eradicarea infecției şi normalizarea structurii histologice a mucoasei va determina scăderea concentrației serice a pepsinogenului. Pepsinogenul poate fi un indicator indirect al activității procesului inflamator, dar care nu se substituie examenului histologic. Raportul PG I/PG II scade în gastrita cronică atrofică.

Titrul seric al anticorpilor față de Helicobacter pylori nu se corelează cu inflamația din mucoasa gastrică, deşi există autori ce fac o asociere între titrul înalt al anticorpilor şi activitatea procesului gastric. Corelația dintre examenul histologic şi testul serologic apare numai la 71% din cazuri.

Metaplazia intestinală este frecvent asociată gastritei cronice atrofice şi este considerată o leziune premalignă. Helicobacter pylori nu se dezvoltă în zona de metaplazie intestinală, dar această realitate nu exclude relația dintre infecție şi metaplazie. incidența metaplaziei intestinale creşte cu vârsta. Sub 20 de ani, metaplazia intestinală nu a fost identificată la nici un bolnav, pentru ca după vârsta de 60 de ani să apară la 45,7% din bolnavii cu gastrită. Leziunea este mai frecventă în gastrita asociată cu Helicobacter pylori (33%) decât în absența bacteriei (11%). În cercetările noastre, Helicobacter pylori a fost asociat cu metaplazia intestinală în 33,3%– 66,6%, î n funcție de leziune: ulcerul gastric – 57,8%, ulcerul duodenal – 66,6%, gastrita cronică – 60,8% şi stomacul operat 33,3% (15). Aceste rezultate sugerează că Helicobacter pylori poate fi implicat în dezvoltarea metaplaziei intestinale din mucoasa gastrică. Inițial metaplazia este incompletă (tip II) de tip intestin subțire, cu celule Goblet şi care secretă sialomucine. Cu timpul, celulele metaplazice devin absorbtive, se dezvoltă celulele Pameth, structura metaplazică nou apărută seamănă foarte mult cu epiteliul intestinului subțire (metaplazie completă tip I). Alternativ, pot apare celule de tip intestin gros (non-absorbtive) – metaplazie tip III.

Funcțional, gastrita cronică tip B se manifestă prin hipoclorhidrie. În acest sens este ilustrativ exemplul lui Marshall, care în baza postulatului lui Koch a ingerat cultură de Helicobacter pylori. După 7 zile au apărut simptomele clinice, iar funcțional aclorhidrie (362). Un studiu serologic retrospectiv a demonstrat că hipoclorhidria epidemică apărută într-un spital din SUA prin utilizarea unor electrozi de pH nesterilizați s-a datorat infecției cu Helicobacter pylori (263).

Evoluția naturală a gastritei tip B a început să fie studiată, dat fiind timpul de 10 ani de la descoperirea Helicobacter pylori. Majoritatea acestor studii au fost efectuate în țările scandinavice. S-a observat că incidența gastritei creşte cu vârsta, fenomen ce merge în paralele cu incidența infecției. Inițial gastrita este superficială, iar dacă infecția persistă se dezvoltă gastrita cronică atrofică. Prin apariția metaplaziei intestinale, infecția este treptat eliminată. Deci, gastrita cronică atrofică este o „sechelă" a infecției cu Helicobacter pylori. Procesul inflamator nu se limitează numai la antru. Cu timpul progresează spre corpul

Scanned with OKEN Scanner

gastric. Leziunile mai severe domină în antru. Apariția atrofiei în zona oxintică creează tabloul anemiei pernicioase. Justificat se pune astăzi întrebarea; este Helicobacter pylori factorul inițiator al schimbărilor morfo-funcționale din mucoasa gastrică în anemia pernicioasă?

Există pacienți care expuși infecției cu Helicobacter pylori realizează o gastrită acută tranzitorie, apoi bacteria este eliminată, iar inflamația retrocedează. Alți subiecți sunt „incapabili" imunologic să elimine infecția și astfel cu vârsta dezvoltă gastrita cronică atrofică. Într-un studiu pe 10 ani, din 32 bolnavi infectați cu Helicobacter pylori numai 5 (15,6%) au devenit spontan negativi, restul de 27 (84,4%) au rămas purtători (264). La aceștia din urmă, gastrita a progresat spre forma atrofică.

Evoluția postterapeutică se corelează cu persistența sau eradicarea infecției. Dacă Helicobacter pylori persistă, activitatea procesului inflamator se menține. După eradicarea infecției, infiltrația cu polimorfonucleare neutrofile dispare la 78% din cazurile tratate, și numai la 28% după placebo. Prin eradicarea infecției simptomele se ameliorează în 80 – 90% din bolnavi.

Nivelul seric al anticorpilor anti Helicobacter pylori din clasa IgG scade semnificativ numai după 6 luni de la întreruperea tratamentului.

1.2. Gastrita cronică tip A (autoimună)

Histologic, gastrita cronică tip A se caracterizează prin atrofie glandulară, absența celulelor parietale și metaplazie intestinală, modificări ce corespund unei gastrite cronice atrofice fundice severe. Mucoasa antrală poate fi normală sau cu gastrită, dar cu grad mai redus decât la corpul gastric. Metaplazia intestinală apare cu o incidență de 78,5%, iar în grupul de control 50% (246).

Funcțional evoluează cu aclorhidrie histaminorefractară și hipergastrinemie.

Imunologic se traduce prin apariția anticorpilor anticelulă parietală la 60 – 88% din bolnavi și anticorpi anti factor intrinsec la 70%. Există o corelație între titrul anticorpilor și severitatea gastritei. Nu se știe dacă fenomenul imunologic este primar sau secundar leziunilor celulare induse de procesul inflamator. Anticorpii anti celulă parietală sunt prezenți și în alte boli: tiroidita autoimună, sindromul Sjögren, boala Addison etc. Este posibil (și cercetările din ultimii ani o dovedesc) ca fenomenul inflamator să fie primar, care apoi declanșează un răspuns imunologic secundar. Nivelul seric al vitaminei B_{12} este mult scăzut.

Prevalența infecției cu Helicobacter pylori. În studiile inițiale s-a afirmat că Helicobacter pylori este rar evidențiată în gastrita cronică autoimună asociată cu anemia pernicioasă (246). Prin tehnica Warthin-Starry, din 13 bolnavi cu anemie pernicioasă, Helicobacter pylori a fost evidențiat doar la 3 (21,4%) (246). Rata înaltă a metaplaziei intestinale explică incidența scăzută a infecției. Epiteliul intestinal nu oferă condiții prielnice pentru dezvoltarea și multiplicarea Helicobacter pylori. Într-un alt studiu, pe un număr de 86 bolnavi cu anemie pernicioasă Helicobacter pylori a fost identificată histologic numai la 3,5% (265). Aceste rezultate sugerează că Helicobacter pylori nu poate fi implicat în patogeneza gastritei cronice atrofice din anemia pernicioasă. Prin utilizarea asociată a examenului histologic și serologic, incidența infecției a fost găsită ceva mai mare, 28,5% (266). Rezultatele unui studiu serologic mai recent contrastează cu cele prezentate anterior. Histologic, Helicobacter pylori a fost identificat în 33% din cazurile cu gastrită cronică atrofică a corpului gastric, iar serologic (anticorpi din clasa IgC) în 86% (267). Reacția

seropozitivă a apărut şi în 9% din subiecţii cu mucoasa din corpul gastricc normală (267). Seropozitivitatea creşte cu vârsta. Între 14 – 20 de ani este de 19%, dar ajunge la 74% după vârsta de 71 ani (267). În cazurile cu gastrită fundică superficială, există o corelaţie între prevalenţa infecţiei (diagnosticată histologic) şi seropozitivitate. La grupul de bolnavi cu atrofie de diferite grade, seropozitivitatea reflectă o prevalenţă superioară celei obţinute prin examenul histologic. Aceste rezultate relevă cel puţin 3 aspecte: a) bolnavii cu gastrită cronică atrofică corporeală au avut în antecedente cel puţin un episod de infecţie cu Helicobacter pylori; b) progresiunea leziunilor gastrice spre atrofie elimină Helicobacter pylori; c) gastrita cronică atrofică a corpului gastric reprezintă stadiul final al gastritei superficiale asociată cu Helicobacter pylori. În anemia pernicioasă, unele cercetări demonstrează că inclusiv zona antrală este slab populată cu Helicobacter pylori, 6% (265). În cercetările noastre, Helicobacter pylori a fost identificat în antru la 50% din cazurile cu anemie pernicioasă (269), rezultate confirmate şi de alte studii, care raportează o incidenţă antrală de 56% (270).

Tabloul clinic nu este patognomonic, elementele semiologice descrise la gastrita tip B se regăsesc şi la pacienţii cu gastrită tip A. Desigur, asocierea cu anemia pernicioasă va completa tabloul clinic specific acestei boli.

Endoscopic mucoasa are caracterele atrofiei cu vizualizarea desenului vascular, a pliurilor şterse, iar din cauza anemiei culoarea este palidă.

Histologic apare gastrita de diferite grade (superficială → atrofică) şi metaplazia intestinală. Activitatea procesului inflamator este determinată de infiltraţia cu polimorfonucleare neutrofile. Prin coloraţii speciale se pune în evidenţă proliferarea celulelor enterocromaphine-like.

Funcţional evoluează cu normo, hipo sau aclorhidrie. În gastrita cronică atrofică, odată cu dispariţia celulelor parietale se instalează aclorhidria histamino-refractară.

Gastrina serică este mult crescută (267). Prin efectul trofic asupra mucoasei gastrice va determina proliferarea celulelor endocrine, în special ECL, cu risc de dezvoltare a tumorilor carcinoide.

Pepsinogenul I şi pepsinogenul II din ser este semnificativ crescut la bolnavi cu anticorpi anti Helicobacter pylori faţă de cei sero-negativi (267). În gastrita cronică atrofică cu Helicobacter pylori, raportul PG I/PG II este de 3,7, iar în absenţa bacteriei de 6,0 (267).

Evoluţia gastritei superficiale de la nivelul corpului gastric este în majoritatea cazurilor spre atrofie (267). Gastrita antrală tip B retrocedează după eradicarea infecţiei. Probabil în gastrita cronică tip A se amorsează şi alte mecanisme imunologice care autoântreţin inflamaţia.

Seropozitivitatea este mare în gastrita cronică superficială şi scade odată cu apariţia gastritei cronice atrofice. Stomacul devine „inospitalier“ pentru Helicobacter pylori (267). În gastrita antrală, prevalenţa infecţiei se menţine ridicată, chiar dacă se instalează atrofia.

Aclorhidria histamino-refractară creează condiţii de populare a stomacului cu alte microorganisme (aerobe şi anaerobe), care prin competiţie „înlătură“ Helicobacter pylori. Noii „locatari“ ai stomacului au un bogat echipament de tip nitrat-reductază. Nitraţii alimentari sau din alte surse sunt transformaţi în nitriţi (radicali activi). Aceştia reacţionează cu aminele, reacţie din care rezultă nitrozamine, substanţe astăzi recunoscute prin proprietăţile lor cancerigene.

Scanned with OKEN Scanner

Gastrita cronică atrofică tip A poate evolua, şi în final la o parte din bolnavi să se dezvolte tabloul anemiei pernicioase. Pentru a formula diagnosticul de anemie pernicioasă, trebuie îndeplinite câteva condiţii: – aclorhidria histamino-refractară; – gastrita cronică atrofică corporeală cu dispariţia celulelor parietale; – scăderea nivelului seric al vitaminei B_{12}; – testul Schilling anormal, dar care se corectează prin administrarea factorului intrinsec; – absenţa factorului intrinsec în sucul gastric; – prezenţa anticorpilor anti-factor intrinsec (266).

Trebuie subliniat că nu toţi bolnavii cu gastrită cronică tip A dezvoltă tabloul clinic al anemiei pernicioase.

Disputa dacă anemia Biermer este o boală digestivă sau hematologică s-ar putea încheia dacă în viitor se vor aduce noi dovezi privind rolul Helicobacter pylori. În prezent, pe baza a ceea ce se cunoaşte, putem afirma fără riscuri de a greşi că anemia pernicioasă începe ca o boală gastrică şi continuă ca suferinţă hematologică. Rămâne încă întrebarea: Cine initiază procesul gastric? Helicobacter pylori? Factori genetici? Sau în asociere?

1.3. Interrelaţia gastritei A cu gastrita B

În anemia pernicioasă 36% din bolnavi au şi gastrită antrală tip B (265). Severitatea gastritei din corpul gastric nu diferă la bolnavii cu antru normal faţă de cei cu gastrită antrală. Bolnavii cu gastrită antrală, în general sunt mai tineri. Metaplazia intestinală este rar diagnosticată în antru la bolnavii cu anemie pernicioasă (266). La 50% din bolnavii cu anemie Biermer, în antru s-au identificat infiltrate limfocitare (foliculi şi agregate limfocitare) (266). Foliculii limfoizi pot fi expresia sechelară a infecţiei cu Helicobacter pylori. Incidenţa gastritei antrale în anemia pernicioasă variază în limite destul de largi, 21 – 100% (266). Semnificaţia inflamaţiei antrale nu este cunoscută. Se discută posibilitatea extinderii procesului inflamator de la corpul gastric spre antru sau o coincidenţă a inflamaţiei în cele două zone ale stomacului. Lipsa asocierii gastritei antrale cu Helicobacter pylori şi a infiltratului inflamator cu atrofia exclude participarea bacteriană.

Incidenţa scăzută a infecţiei antrale din anemia pernicioasă a condus la ipoteza că antrul este protejat de colonizarea cu Helicobacter pylori dat fiind mecanismul imun al gastritei tip A. În tiroidita autoimună apar anticorpi anticelulă parietală şi gastrita cronică atrofică la nivelul corpului gastric. Colonizarea antrală la aceşti bolnavi a fost de 61%, iar a corpului gastric de 30%. Aceste studii sugerează că în sindroamele autoimune ce se asociază cu gastrita cronică atrofică, antrul nu este protejat faţă de infecţia cu Helicobacter pylori.

Din 210 bolnavi seropozitivi pentru Helicobacter pylori, 99% au avut concomitent gastrită antrală şi fundică (de diferite grade) (267). Aceste rezultate contrazic pe cele anterioare.

De Luca (271) formulează următoarea ipoteză: Helicobacter pylori iniţiază un proces inflamator în antru şi corpul gastric, care este ireversibil la nivelul corpului şi evoluează spre gastrită cronică atrofică cu eliminarea în final a bacteriei.

Nu la toate cazurile cu gastrită cronică atrofică tip A s-au evidenţiat markerii anemiei pernicioase descrişi anterior.

Rezultatele cercetărilor privind relaţia dintre gastrita tip A şi B sunt în prezent contradictorii. Din mozaicul de ipoteze, se conturează o convergenţă spre câteva concluzii: a) gastrita tip A din anemia pernicioasă este specifică acestei boli; b) gastrita cronică atrofică tip A ce nu se asociază cu anemia Biermer este nespecifică, iniţiată probabil de

Helicobacter pylori; c) numitorul comun al gastritei A (specifice) şi gastritei B este Helicobacter pylori.

1.4. Gastrita cronică tip C (chimică)

Gastrita tip C este consecinţa agresiunii epiteliului gastric de către factori chimici endogeni (refluxul biliar) şi exogeni (medicamente, antiinflamatoare, alcool). De multe ori factorii etiopatogenetici se intrică, acţionând sinergic pe diferite structuri ale barierei mucoasei gastrice.

Imediat după descoperirea Helicobacter pylori, s-a crezut (şi s-au adus chiar unele argumente, infirmate de ultimele cercetări) că există o incompatibilitate între infecţia cu Helicobacter pylori şi factorii etiopatogenetici ai gastritei tip C. Factorii chimici ce agresează mucoasa gastrică, deşi acţionează în asociere, nu realizează întotdeauna leziuni gastrice severe. Impactul lor cu mucoasa gastrică infectată, cu mijloacele de apărare modificate, va conduce la dezvoltarea unor leziuni gastrice severe, uneori cu hemoragie digestivă superioară. În cazul evoluţiei spre gastrita cronică atrofică, factorii chimici îşi exclud „partenerul" de agresiune şi astfel gastrita apare Helicobacter pylori negativă.

În cadrul gastritei chimice sunt cunoscute 3 entităţi ce au particularităţi ce le despart, dar şi puncte comune ce le unesc: gastrita de reflux, gastrita medicamentoasă şi gastrita alcoolică.

1.4.1. Gastrita de reflux

Gastrita de reflux se defineşte ca inflamaţia mucoasei gastrice, consecinţă a regurgitării conţinutului duodenal (jejunal) în stomac. Refluxul duodeno-gastric este expresia tulburărilor de motilitate de la nivelul tubului digestiv superior – stomac – duoden – anatomic normale. Rezecţia gastrică cu anastomoza gastro-intestinală (Pean sau Billroth II) gastroenteroanastomoza, vagotomia cu piloroplastie, îndepărtează bariera antro-pilorică şi astfel sunt create condiţii artificiale de reflux. Mulţi ani, gastrita de reflux a fost sinonimă cu stomacul operat. Tehnicile moderne de evidenţiere a refluxului duodeno-gastric, în special cele scintigrafice, au permis obiectivarea fenomenului şi în condiţiile stomacului anatomic integru.

Incidenţa refluxului intestino-gastric după diferitele tipuri de intervenţii chirurgicale este de 25–100% (Tabelul XXXIII).

La bolnavii cu stomacul şi duodenul anatomic normale, intervin mecanisme foarte variate ce converg şi se proiectează pe zona antro-duodenală realizând incompetenţa sfincterului piloric şi tulburări în evacuarea stomacului.

Bolile şi factorii exogeni asociaţi cu refluxul duodenal pot fi grupaţi astfel:

- boli locale: gastrita cronică de altă etiologie, ulcerul gastric, ulcerul duodenal, parazitoze intestinale, diverticuli duodenali, cancerul gastric etc;
- boli de vecinătate: suferinţe bilio-pancreatice, sindroame aderenţiale, apendicită cronică, ginecopatii etc.;
- boli generale, cu manifestări digestive: spasmofilia, obezitatea, colagenozele, diabetul zaharat etc.;
- factori alimentari şi toxici: cafeaua, alcoolul, grăsimile în exces, fumatul etc.;
- medicamentele: antiinflamatoare, nitriţi, anticolinergice, dopamina etc.

La bolnavi cu gastrită cronică, refluxul duodenal apare cu o incidenţă de 8,5–21% (188). În ulcerul gastric, incidenţa este mult mai mare 77,7–81,9% (188).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXIII

Incidența refluxului intestino-gastric la bolnavii cu stomac operat (Mackie, 1985, cit. 188)

Tipul de operație	Incidența refluxului (%)
Persoane sănătoase	20
Vagotomie tronculară + piloroplastie	62
Gastrectomie parțială cu anastomoză tip Pean	80
Vagotomie tronculară + gastroenteroanastomoză	85
Gastrectomie parțială + gastrojejunoanastomoză	100
Vagotomie supraselectivă	25

Prevalența infecției cu Helicobacter pylori în gastrita de reflux diferă în funcție de tipul operației sau a suferinței gastro-duodenale. La bolnavii cu stomac anatomic normal și reflux duodeno-gastric, bacteria a fost identificată la 59% (54,3% în antru și 58,1% în corpul gastric) (272). Densitatea populării bacteriene (număr de bacterii/unitatea de volum) nu este influențată de cantitatea de lizolecitină și acizi biliari din stomac. Concentrația acizilor biliari din stomac este aproximativ egală la bolnavii cu sau fără Helicobacter pylori (272). În mai multe suferințe gastrice, printre care și gastrita, noi am observat că nu există o incompatibilitate între Helicobacter pylori și refluxul duodeno-gastric (273).

Gastrita de reflux ce se dezvoltă postoperator și chiar recurența ulcerului, au fost mulți ani interpretate numai prin prisma refluxului biliar.

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu stomac rezecat variază în limite largi, 25–92%, în funcție de tipul intervenției chirurgicale și timpul de la operație (15, 274–277). Gastrita lângă anastomoza gastrointestinală (stomită) a fost diagnosticată la 83% din pacienții operați prin procedeul Billroth I și II (275). În cercetările noastre, a fost identificată la 93,7% din bolnavii cu stomac operat (15). În zona de anastomoză, Helicobacter pylori a fost prezent la 48% din cazurile cu stomită. Gastrita de la nivelul corpului gastric s-a diagnosticat în 71% din bolnavi, iar Helicobacter pylori a fost prezent în 71% din aceste cazuri (275). Se remarcă o incidență mai crescută a infecției cu Helicobacter pylori în mucoasa de la nivelul corpului gastric decât în zona de anastomoză gastrointestinală. În primii 10 ani postoperator, Helicobacter pylori a fost identificată în zona de anastomoză în 60% din cazuri, iar după 10 ani în numai 40%. În corpul gastric, în primii 10 ani Helicobacter colonizează mucoasa în 70%, procent care scade semnificativ la 60% după 10 ani de la operație (275). Rezultatele cercetărilor noastre se înscriu pe coordonatele celor din literatură, numai că incidența infecției cu Helicobacter pylori este ceva mai scăzută (Tabelul XXXIV).

Anastomoza gastro-intestinală tip Billroth II creează condiții de reflux intestino-gastric mai abundent. Așa se explică prevalența mai scăzută a infecției cu Helicobacter pylori la această categorie de bolnavi. După vârsta de 10 ani de la actul operator, se dezvoltă gastrita atrofică, apare metaplazia intestinală, iar Helicobacter pylori este treptat eliminat. De fapt, majoritatea bolnavilor au fost infectați înainte de operație postoperator infecția se menține în procente variabile.

Helicobacter pylori la bolnavii cu stomac operat (15)

Tipul de operație	Timpul de la operație	Nr. pacienți	Helicobacter pylori +		Helicobacter pylori –	
			Nr.	%	Nr.	%
Pean	sub 10 ani	33	16	48,4	17	51,6
	peste 10 ani	9	2	22,2	7	77,8
Total Pean		42	18	42,8	24	57,2
Billroth II	sub 10 ani	10	3	30,0	7	70,0
	peste 10 ani	12	2	16,6	10	83,4
Total Billroth II		22	5	22,7	17	77,3

Pean/Billroth II sub 10 ani: $p < 0,05$; Pean/Billroth II peste 10 ani: $p > 0,05$; Pean/Billroth II $p < 0,005$

Interesante sunt rezultatele obținute la bolnavii operați prin procedeul Y-Roux, prin care se previne refluxul intestino-gastric. La acest procedeu operator se recurge de obicei în cazurile cu gastrită de reflux severă, rezistentă la tratamentul medicamentos. Astfel, pe un grup de 29 bolnavi cu gastrectomie parțială și anastomoză tip Pean și Billroth II, în medie, după 7,1 ani de la actul operator Helicobacter pylori a fost evidențiat în 54% din cazuri (276). Pentru ameliorarea refluxului și a simptomatologiei bolnavii au fost reoperați prin procedeul Y-Roux. După 4,4 ani incidența infecției cu Helicobacter pylori crește la 92%, deci 38% se repopulează cu Helicobacter pylori (276). Când operația în Y-Roux se efectuează ca prim procedeu pentru tratamentul ulcerului gastric și duodenal, postoperator incidența infecției rămâne identică cu cea premergătoare operației. Ca și în cazul gastritei cronice tip B, incidența infecției scade pe măsură ce procesul inflamator din bontul gastric progresează spre gastrita cronică atrofică: exemplu – gastrita cronică superficială se asociază cu Helicobacter pylori în 71,7% din cazuri, gastrita cronică interstițială în 63,1%, gastrita cronică preatrofică în 48,6%, iar gastrita cronică atrofică în 41,5% (278).

Etiologia gastritei de reflux este mixtă. Doi factori etiopatogenetici cu participare inegală, sunt implicați în patogeneza bolii: a) chimic (preponderent) și bacterian (asociat).

Agresiunea chimică este realizată de: acizii biliari, lizolecitina, proteazele pancreatice și fosfolipaza A pancreatică.

Acizii biliari acționează asupra mucusului și epiteliului gastric. Pe mucusul gastric se comportă ca adevărați „detergenți“, inducând solubilizarea și depolimerizarea glicoproteinelor. Concentrația minimă de acizi biliari ce agresează stratul de mucus este de 2,5 mM (188).

Bila conține 5 acizi biliari: a) primari, sintetizați în ficat (colic și chenodezoxicolic); b) secundari, ce iau naștere în timpul circulației enterohepatice (dezoxicolic și litocolic); c) terțiari, sintetizați în ficat din acizii biliari secundari (acidul ursodezoxicolic). Mucoasa antrală este mai sensibilă la acizii biliari decât restul zonelor din stomac.

Membrana celulară, organitele subcelulare și spațiul intercelular reprezintă locul de acțiune al acizilor biliari. În membrană, acizii biliari produc dizolvarea colesterolului și fosfolipidelor. Secundar acestor modificări crește permeabilitatea membranei pentru H^+.

Lizolecitina modifică proprietățile reologice ale mucusului gastric. La concentrații mari, interesează și mucusul intracelular. Este un puternic toxic celular prin interacțiunea cu lipidele din membrana celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Tripsina realizează proteoliza glicoproteinelor din mucus prin acţiunea asupra zonei neglicozilate a proteinei centrale.

Fosfolipaza A pancreatică acţionează asupra epiteliului gastric numai după îndepărtarea stratului de mucus. Fosfolipidele din membrana celulară constituie substratul enzimei.

Agresiunea bacteriană se suprapune factorului chimic, dând o notă de severitate leziunilor gastrice.

1.4.1.1. Interrelaţia refluxului duodeno-gastric cu Helicobacter pylori

Cercetările iniţiale susţineau incompatibilitatea dintre Helicobacter pylori şi refluxul duodeno (intestino-) gastric. Ulterior s-a demonstrat că această incompatibilitate începe la o anumită concentraţie a acizilor biliari şi lizolecitinei din sucul gastric. Astfel, acizii biliari în concentraţie de 0,3 mmol/l şi lizolecitina 0,05 mmol/l nu influenţează numărul de bacterii din mucoasa gastrică antrală (272). În cercetările noastre s-a observat că în stomacul anatomic normal concentraţia acizilor biliari nu diferă semnificativ la bolnavii cu Helicobacter pylori faţă de cei neinfectaţi (Tabelul XXXV).

Tabelul XXXV

Concentraţia acizilor biliari în sucul gastric (273)

Boala	Număr bolnavi	Helicobacter pylori +		Helicobacter pylori		
		Nr. bolnavi	Acizi biliari (mmol/l)	Nr. bolnavi	Acizi biliari (mmol/l)	
Ulcer gastric	41	33	36,25 ±33,76	8	33,81 ±13,62	ns
Ulcer duodenal	38	34	40,31 ±33,29	4	93,27 ±8,72	p<0,01
Gastrită cronică	44	31	38,21 ±29,34	13	17,25 § 18,55	p<0,02
Bulbita	14	11	32,30 ±26,96	3	47,76 ±35,56	ns.
Stomacul operat	14	7	72,28 ±76,47	7	67,80 ±33,92	ns.
Total	151	116	40,62 ±37,06	35	32,62 ±27,11	ns.

Din Tabelul XXXV reiese că refluxul duodenal (până la un anumit debit) nu influenţează rata infecţiei cu Helicobacter pylori. În condiţiile stomacului operat, concentraţia acizilor biliari din suc depăşeşte mult nivelul determinat în stomacul anatomic normal.

Impactul refluxului duodenal asupra diferitelor structuri gastrice printr-o acţiune sinergică se conjugă cu al bacteriei, pentru ca într-o anumită etapă a evoluţiei refluxul să excludă participarea bacteriană.

Refluxul duodenal şi Helicobacter pylori acţionează sinergic asupra următoarelor structuri şi funcţii gastrice: a) stratul de mucus; b) epiteliul gastric; c) secreţia de gastrină; d) secreţia de pepsinogen; e) evacuarea gastrică; f) secreţia de acid clorhidric.

Enzimele bacteriene (mucinaze, glicozidaze, peptidaze) şi constituenţii de reflux (acizii biliari, lizolecitina şi tripsina) modifică proprietăţile reologice ale mucusului gastric (elasticitate, vâscozitate, aderenţă) prin depolimerizarea glicoproteinelor.

Glicozidazele bacteriene, prin deglicozidarea axului proteic al glicoproteinelor, „oferă“ proteazelor bacteriene şi pancreatice substratul necesar acţiunii lor. Prin îndepărtarea stratului de mucus, dispare microclimatul de la suprafaţa epiteliului, necesar

Scanned with OKEN Scanner

dezvoltării Helicobacter pylori. Bacteria este „intolerantă“ la acizii biliari şi acidul clorhidric şi astfel este eliminată, iar mucoasa gastrică expusă numai agresiunii chimice.

Fosfolipaza A bacteriană şi pancreatică interferează cu lecitina biliară (ajunsă în stomac prin reflux), generând lizolecitină. Al doilea factor de agresiune (după acizii biliari), lizolecitina se generează din două surse: bacteriană şi bilio-pancreatică.

Epiteliul gastric este locul de acţiune al bacteriei (factori citotoxici, fosfolipaza A_2) dar şi al acizilor biliari. Agresionat prin două mecanisme, epiteliul de suprafaţă permite retrodifuziunea H^+ în interstiţiu, rezultând acidoză tisulară.

Refluxul alcalin în antru stimulează secreţia de gastrină. Acelaşi efect îl are şi Helicobacter pylori privind secreţia de gastrină, numai că intervine prin alte mecanisme (vezi Capitolul: Gastrina în infecţia cu Helicobacter pylori).

Pepsinogenul I din ser creşte în infecţia cu Helicobacter pylori. Retrodifuziunea H^+ în interstiţiu şi acidoza tisulară stimulează secreţia de pepsinogen şi creează condiţii ca în interstiţiu pepsinogenul să se transforme autocatalitic în pepsină. Consecinţa acestui fenomen este liza celulei.

Atât în refluxul duodeno-gastric, cât şi în gastrita cu Helicobacter pylori, s-a observat o întârziere a evacuării stomacului. Prin persistenţa factorilor de reflux în stomac, se prelungeşte impactul acestora cu mucoasa gastrică. Staza antrală va conduce şi la creşterea secreţiei de gastrină.

Secreţia de acid clorhidric este influenţată de ambii factori (chimici, bacterieni), dar iniţial într-o manieră diferită. Infecţia cu Helicobacter pylori realizează hipoclorhidrie, care este reversibilă după eradicarea infecţiei. Dacă infecţia persistă, se dezvoltă gastrita atrofică şi se instalează definitiv hipo sau aclorhidria.

Refluxul duodeno-gastric, prin alcalinizarea antrului şi creşterea secreţiei de gastrină, induce într-o primă etapă hipersecreţie de acid clorhidric. Prin extinderea gastritei la corpul gastric, treptat (după 5 – 10 ani) apare aclorhidrie, expresia gastritei cronice atrofice (Fig. 29).

Numitorul comun al factorilor chimici şi bacterieni asupra secreţiei de acid clorhidric este în final, hipo sau aclorhidria.

Evolutiv, relaţia gastrită tip B – gastrită tip C, poate fi interpretată din 2 perspective: a) gastrita tip B asociată ulcerului duodenal sau ulcerului gastric devine postoperator aşa-zisa *gastrită BC*, iar în final gastrită tip C; b) prin prevenirea refluxului duodeno-gastric (operaţia Y-Roux) se produce o recolonizare a stomacului cu Helicobacter pylori, iar gastrita predominent tip C redevine gastrită de tip B (276) (Fig. 32).

Tabloul clinic este polimorf, nesistematizat şi poate simula suferinţa organelor de vecinătate. În multe cazuri simptomele sunt interpretate în cadrul larg al sindromului stomacului operat.

Durerea epigastrică postalimentară accentuată de alcaline şi refractară la mijloacele antiulceroase, sugerează gastrita de reflux.

Greţurile şi vărsăturile biliare, arsura epigastrică şi retrosternală sunt manifestări ce completează tabloul clinic.

Diagnosticul gastritei de reflux impune parcurgerea următoarelor etape: a) clinic – simptomele amintite pot eventual sugera gastrita de reflux; b) evidenţierea refluxului duodeno-gastric (scintigrafic, endoscopic, radiologic, dozarea acizilor biliari, lizolecitina din sucul gastric); c) examenul endoscopic, prin care se exclud alte leziuni şi eventual se confirmă refluxul duodeno-gastric; d) histologic există câteva particularităţi ce definesc gastrita tip C (188); e) documentarea infecţiei cu Helicobacter pylori (histologic, testul respirator, serologic, testul ureazei etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Gastroscopic se constată hiperemia, friabilitatea şi aspectul granular al mucoasei. Leziunile cele mai severe sunt localizate în antru. Distribuţia este parcelară. În operaţiile Billroth I, procesul inflamator este localizat peristomal, iar în Billroth II se extinde la tot bontul gastric.

Histologic gastrita de reflux poate evolua ca: superficială, atrofică, hipertrofică şi erozivă. Are potenţial evolutiv de la cronică superficială la cronică atrofică.

Leziunea ce defineşte gastrita de reflux este *hiperplazia foveolară* ca urmare a iritaţiei chimice prelungite. Microscopic se traduce prin alungirea foveolelor, torsionarea lor şi hipercelularitate (Fig. 33). În 1965, Lawson a descris-o sub termenul de *gastrită hipertrofică*, documentată în condiţii experimentale pe animal.

Hiperplazia foveolară se dezvoltă şi în absenţa infiltratului inflamator. Displazia moderată ce apare postoperator nu este o leziune premalignă în adevăratul sens al cuvântului, ci mai degrabă expresia hiperplaziei foveolare (246).

Vasodilataţia şi congestia în lamina proprie completează imaginea histologică a gastritei de reflux. Există două ipoteze prin care se încearcă să se explice fenomenul vascular: a) vasodilataţia şi congestia sunt mediate de histamină; b) modificările vasculare sunt consecinţa inflamaţiei cronice. Ultima variantă pare mai verosimilă, motiv pentru care se preferă termenul de gastrită de reflux în locul celui de gastropatie de reflux (246).

O altă caracteristică histologică ce caracterizează un număr mai redus de bolnavi este „sărăcia“ în elemente inflamatorii a mucoasei gastrice. În contrast cu această trăsătură, în 1977, Du Plessis (cit. de 246) remarcă prezenţa unui infiltrat inflamator cu celule mononucleare şi polimorfonucleare neutrofile. Semnificaţia infiltratului inflamator cronic şi acut care nu regresează după îndepărtarea factorilor de reflux, a rămas o enigmă până la descoperirea Helicobacter pylori. Odată cu începutul „erei“ Helicobacter pylori, s-a dovedit că infiltratul inflamator nu este consecinţa refluxului, ci mai degrabă se corelează cu infecţia. (246).

Insulele lipidice se dezvoltă preferenţial în aria mucoasei gastrice cu metaplazie intestinală şi „scăldată“ în bilă. Raritatea leziunii contrastează cu incidenţa mare a gastritei de reflux.

Dilataţia chistică intramucoasă delimitată de celule mucoase, uneori parietale şi zimogene, este o altă leziune ce se asociază gastritei de reflux (Fig. 34).

Edemul interstiţial consecinţă a vasodilataţiei şi congestiei, completează tabloul histologic al gastritei de reflux.

Într-o prezentare sintetică, histologic, gastrita de reflux se caracterizează prin câteva particularităţi: a) hiperplazia foveolară; b) vasodilataţia şi congestia în lamina proprie; c) edemul interstiţial; d) număr redus de celule inflamatorii (de tip acut sau cronic); e) insulele lipidice în epiteliul gastric; f) dilataţia chistică intramucoasă.

Helicobacter pylori completează imaginea histologică enunţată cu prezenţa celulelor inflamatorii de tip acut (polimorfonucleare neutrofile) şi cronic (mononucleare).

Leziuni asociate gastritei de reflux: metaplazia intestinală şi displazia.

Nu există o corelaţie între tabloul clinic, endoscopic şi leziunile histologice.

Pentru diferenţierea gastritei de reflux de alte suferinţe ale stomacului, s-au propus două teste de provocare.

Testul infuziei gastrice cu soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 N. După o pauză alimentară de o noapte, în stomac se instilează 20 ml soluţie NaOH 0,1 N. Testul se consideră pozitiv dacă se reproduc simptome (durere epigastrică, greţuri şi vărsături biliare).

Scanned with OKEN Scanner

Testul infuziei gastrice cu suc duodenal autolog. Prin acest procedeu, simptomele au fost reproduse la 10 din 11 bolnavi simptomatici şi numai la 2 din 10 asimptomatici. Cele două tehnici nu pot fi luate ca unici parametri de diagnostic în gastrita de reflux.

Evoluţia gastritei de reflux se corelează cu debitul de reflux şi prezenţa sau absenţa Helicobacter pylori. Dezvoltarea cancerului gastric prin intermediul metaplaziei şi displaziei, constituie complicaţia cea mai de temut ce poate apare la 12–15 ani de la actul operator. Prin asocierea cu Helicobacter pylori, creşte riscul de cancerizare. Dacă refluxul duodeno (intestino-) gastric dispare, prin operaţii anti-reflux, leziunile gastrice retrocedează şi se creează condiţii optime de repopulare a stomacului cu Helicobacter pylori.

Tratamentul gastritei de reflux urmăreşte patru obiective: a) prevenirea refluxului duodeno (intestino-) gastric; b) neutralizarea (inactivarea) substanţelor refluate; c) restabilirea proprietăţilor fiziologice ale structurilor gastrice modificate de reflux; d) eradicarea Helicobacter pylori.

Refluxul duodenal poate fi prevenit prin mijloace medicamentoase – prokinetice (Metoclopramid^R, Motilium^R, Prepulsid^R şi Cleboprid) şi chirurgicale (procedeul ansei lui Henley şi anastomoza în Y-Roux).

Inactivarea (neutralizarea) substanţelor refluate în stomac se realizează prin: a) regim alimentar (proteine, fibre vegetale); b) medicamentos (colestyramina, hidroxidul de aluminiu, sulfatul de amilopectină şi acidul ursodezoxicolic).

Restabilirea proprietăţilor normale ale structurilor gastrice modificate de reflux se obţine prin: hidroxid de aluminiu, carbenoxolonă, vitamina A, sucralfat, prostaglandine, sofalcon şi sulglycotida.

1.4.2. Gastrita postmedicamentoasă şi infecţia cu Helicobacter pylori

Antiinflamatoarele reprezintă o clasă de medicamente cu o gamă largă de indicaţii. Suferinţele inflamatorii acute sau cronice, algiile de cauze diferite sunt câteva din motivele ce-l determină pe bolnav să recurgă, uneori din proprie iniţiativă, la unul sau mai multe antiinflamatoare. Este interesant de subliniat că bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal şi care ştiu că aspirina este contraindicată, neavând alte mijloace de a-şi trata durerea, recurg cu „luciditate“ la acest drog. De multe ori denumirea comercială „sonoră“ ce sugerează calmarea durerii îl „ademeneşte“ pe bolnav (exemplu: Alindor-tradus simplist înseamnă că alină durerea). Câţi dintre cei care-l utilizau ştiu că medicamentul are ca substanţă de bază fenilbutazona? Există însă grupul heterogen al bolilor reumatismale ce reclamă folosirea cronică a antiinflamatoarelor, chiar dacă bolnavul are o suferinţă digestivă asociată ce le contraindică. În aceste situaţii trebuie identificaţi acei factori endogeni sau exogeni care cresc riscul ca bolnavul să dezvolte o complicaţie: hemoragie, perforaţie.

Grupa sanguină 0 I şi A II, starea dissecretorie, antecedentele heredo-colaterale de ulcer, episoadele dureroase (primăvara, toamna), operaţiile pe stomac, sunt câţiva din factorii endogeni de risc şi care odată identificaţi impun prudenţă în indicarea şi utilizarea antiinflamatoarelor.

Alcoolul, fumatul, alimentaţia carenţială şi neraţională cresc susceptibilitatea mucoasei gastrice şi duodenale la antiinflamatoare. Uneori cu tot efortul, nu se identifică nici un factor de risc, şi doze mici sau chiar unice de aspirină induc gastrita erozivă cu hemoragie digestivă superioară.

O parte din aceste cazuri se explică prin infecţia cu Helicobacter pylori ce acţionează în mare parte prin mecanisme similare cu antiinflamatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Prevalența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii tratați cu antiinflamatoare non-steroidice este de 15,2–28%, iar la cei cu corticosteroizi este de 56%. În cazurile tratate cu asocieri medicamentoase (corticosteroizi + antiinflamatoare non-steroidice) este de 42% (279). Aceste rezultate sugerează o rată joasă a infecției la bolnavii cu suferințe reumatismale cronice.

Corticosteroizii facilitează infecția cu Helicobacter pylori (279). Într-o cercetare mai recentă s-a demonstrat că incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii tratați cu antiinflamatoare crește cu severitatea leziunilor gastrice (280). Este de 11% în cazurile fără leziuni ale mucoasei, și ajunge la 67% la bolnavii cu gastrită erozivă hemoragică (280). Din perspectiva acestui studiu rezultă că Helicobacter pylori este un factor de risc în gastropatia indusă de antiinflamatoare. Rezultatele cercetărilor noastre sunt în parte discordante cu cele raportate anterior.

La bolnavii tratați cu antiinflamatoare (Aspirină, Indometacin, Fasconal etc.) Helicobacter pylori a fost evidențiat la 85%, procent aproape superpozabil cu cel al martorilor – 82,3%. Este însă de remarcat că leziunile gastrice au fost mai severe la pacienții cu testul ureazei pozitiv în primele 30 de minute, ceea ce denotă o infecție mai severă (peste 60 bacterii/câmp microscopic). Noi credem că în gastropatia medicamentoasă Helicobacter pylori are rol permisiv. Incidența infecției diferă în funcție de clasa din care fac parte antiinflamatoarele. Exemplu: în cazurile tratate cu Ketoprofen, incidența este de 45%, Diclofenac – 66%, Indometacin 77% (281).

1.4.2.1. Interrelația Helicobacter pylori cu antiinflamatoarele

Antiinflamatoarele non-steroidice produc leziunile gastrice aparent prin două mecanisme independente: a) iritativ (efect topic); b) acțiune sistemică (282).

Aspirina este cel mai reprezentativ drog cu acțiune topică (locală). S-a observat că în cazul antiinflamatoarelor enterosolubile apare mai frecvent ulcerul solitar (gastric, duodenal). Cele cu efect topic realizează mai frecvent leziuni gastro-duodenale de tip acut (eroziuni, hemoragii).

Natura mecanismului sistemic de acțiune rămâne încă controversată. Toate antiinflamatoarele non-steroidice inhibă activitatea ciclooxigenazei (Fig. 15). Eliberarea radicalilor liberi de oxigen și lipoperoxidarea lipidelor din mucoasa gastrică reprezintă un alt mecanism de acțiune al antiinflamatoarelor. Fig. 35 ilustrează mecanismul complex prin care antiinflamatoarele (model Aspirina) induc leziuni gastrice.

Mecanismele de acțiune ale Helicobacter pylori și antiinflamatoarelor converg spre cel puțin 4 verigi patogenetice: a) inhibarea sintezei de mucus; b) inducerea de leziuni vasculare; c) eliberarea radicalilor liberi de oxigen; d) întârzierea evacuării gastrice.

Asocierea Indometacinului cu Helicobacter pylori inhibă sinteza de prostaglandine din mucoasa gastrică într-un grad mai mare decât Indometacinul simplu.

Antiinflamatoarele reduc debitul sanguin în mucoasa gastrică și duodenală. Teoretic, din moment ce induc inflamația, ar fi de așteptat ca Helicobacter pylori și antiinflamatoarele să crească debitul sanguin prin mucoasa gastrică și duodenală. Prin măsurători Doppler s-a observat că în mucoasa duodenală debitul sanguin este modificat în prezența antiinflamatoarelor și Helicobacter pylori. Astfel la bolnavii tratați cu Indometacin și infectați cu Helicobacter pylori, debitul sanguin este de 135 unități de perfuzie, iar la cei fără Helicobacter pylori 168 de unități. Aceste rezultate conduc la concluzia că antiinflamatoarele induc în prezența Helicobacter pylori ischemia mucoasei duodenale. Este posibil ca prin inhibarea sintezei de prostaglandine și eliberarea de către Helicobacter

Scanned with OKEN Scanner

pylori a factorului Paf-acetar (1-01-alkyl-2-0-acetyl sn-glicero-3-phosphocholina) să explice scăderea perfuziei sanguine în mucoasa duodenală (209, 282).

Radicalii liberi de oxigen (OH^-, H_2O_2, O_2^-) generați de către celulele inflamatorii au în anumite limite rol de protecție. Când producția radicalilor liberi de oxigen este în exces, aceştia devin factori patogenetici în multe boli ale tubului digestiv. Cercetări mai recente susțin că atât antiinflamatoarele, cât şi Helicobacter pylori, induc prin mecanisme probabil identice, eliberarea radicalilor liberi de oxigen. Antiinflamatoarele şi Helicobacter pylori stimulează eliberarea radicalilor liberi de oxigen via neutrofilul. S-a observat că imediat după adminiustrarea antiinflamatoarelor apar trombi vasculari care reduc perfuzia în mucoasa gastrică şi duodenală. Neutrofilul are un rol major în formarea trombilor vasculari şi patogeneza leziunilor gastro-duodenale (283).

Se cunosc două surse ce pot genera radicali liberi de oxigen: a) neutrofilul, care produce superoxid şi peroxid de hidrogen, via NADPH oxidaza membrană şi hipoclorit prin participarea mieloperoxidazei; b) xantinoxidaza, ce generează superoxid şi peroxid de hidrogen în special în zonele ischemice (284). Cele două sisteme se întrepătrund. Superoxidul, sub influența superoxidismutazei sau spontan, este convertit în apă şi peroxid de hidrogen. Ultimul este un radical difuzibil şi stabil. Din reacția clorului cu peroxidul de hidrogen rezultă acid hipocloros, cel mai agresiv dintre radicalii cunoscuți.

Citotoxicitatea mediată de radicalii liberi de oxigen este secundară peroxidării lipidelor din membrana celulară. S-a observat o creştere considerabilă a radicalilor liberi de oxigen în mucoasa gastrică şi duodenală în prezența Helicobacter pylori (284). Bacteria secretă factori chemotactici şi stimulează eliberarea radicalilor liberi de oxigen din neutrofile.

În studiile efectuate de noi, am constatat că Aspirina prelungeşte evacuarea stomacului. Acelaşi efect îl are şi Helicobacter pylori. Prin acest mecanism se prelungeşte contactul dintre antiinflamatoare şi mucoasă, sporind astfel „gastrotoxicitatea" acestora.

S-a observat că doze repetate de antiinflamatoare şi pe termen lung nu agravează leziunile gastrice, ci dimpotrivă, chiar pot fi ameliorate. Fenomenul a fost denumit *citoprotecție adaptativă*.

Teoretic şi experimental, interacțiunea Helicobacter pylori – antiinflamatoare, ar trebui să conducă la leziuni severe ale mucoasei gastrice şi duodenale. Cercetările efectuate în acest sens sunt contradictorii.

Tabloul clinic al gastropatiei medicamentoase asociată cu Helicobacter pylori nu este caracteristic. Manifestările dispeptice (durere epigastrică, grețuri, vărsături, balonare postalimentară) domină „scena" clinică a bolnavilor. Prin întreruperea tratamentului cu antiinflamatoare, manifestările clinice enumerate se ameliorează numai parțial. Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori este în măsură să „elibereze" bolnavul de suferințele dispeptice.

Hemoragia digestivă superioară, expresie a gastritei acute erozive, reprezintă o altă manifestare a gastropatiei medicamentoase.

Endoscopic, leziunile gastrice induse de antiinflamatoare se observă mai frecvent în antru. Corpul gastric, fornixul şi duodenul nu sunt respectate de antiinflamatoare. Imaginea endoscopică este mai evidentă în primele zile de tratament. După 7 – 10 zile, dat fiind mecanismul de citoprotecție adaptativă, numărul şi severitatea leziunilor diminuă. Leziuni mai severe apar la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori (64% din cazuri şi numai 38% la cei neinfectați) (280). Într-un studiu pe termen lung, s-a demonstrat că antiinflamatoarele induc leziuni gastrice (eroziuni, hemoragie) mai frecvent în cazurile fără Helicobacter pylori (57 – 61%), comparativ cu cei infectați (32 – 34%) (285). Numărul

Scanned with OKEN Scanner

relativ redus al cercetărilor în acest domeniu nu permite încă formularea unei concepții unitare privind interacțiunea Helicobacter pylori – antiinflamatoare.

Histologic, leziunile sunt caracteristice gastritei de tip C (chimică): a) hiperplazie foveolară; b) vasodilatație; c) edemul; d) numărul redus de celule antiinflamatorii; e) prezența fibrelor musculare în lamina proprie (280). Asocierea Helicobacter pylori va „polua" aspectul histologic, prin infiltratul inflamator cu polimorfonucleare neutrofile.

Tratamentul gastropatiei medicamentoase impune ca obiectiv profilactic identificarea și eradicarea tuturor factorilor de risc ce potențează gastrotoxicitatea antiinflamatoarelor.

Tratamentul infecțiilor cu Helicobacter pylori va fi dezvoltat într-un capitol special.

Mijloacele tratamentului curativ aparțin unor clase diferite și acționează la nivelul celor două grupe de factori etiopatologici: agresiune și apărare.

Antiacidele, în prize de 5–6 ori pe zi, ameliorează în câteva zile tabloul clinic și endoscopic.

Sucralfatul (Ulcogant^R, Andepsin^R, Carafate^R) acționează prin mai multe mecanisme. Formarea unei bariere protective la suprafața eroziunilor gastrice este principalul mecanism de afecțiune. Se administrează în doză de 4 x 1 g/zi.

Antagoniștii receptorilor H_2. Ranitidina (Zantac^R) în doză de 2 x 150 mg/zi, Cimetidina (Tagamet^R, Histodil^R) în doză de 400–800 mg, în doză unică seara, sau în 3 prize/zi, Famotidina (Peptidin^R, Peptan^R) 2 x 20 mg/zi, Roxatidina (Roxit^R, Roxane^R) 2 x 75 mg/zi sau în doză unică seara 150 mg. Toate aceste produse pot constitui mijloace terapeutice în gastrita medicamentoasă.

Omemprazolul (Losec^R, Antra^R) în doză de 20–40 mg/zi în doză unică este un nou mijloc terapeutic în gastrita medicamentoasă, dacă avem în vedere și efectul antibacterian al substanței. Clearance-ul bacteriei este realizat în aproximativ 50% din cazuri.

Prostaglandinele (Misoprostol, Rioprostil, Arboprostil) acționează în principal pe secreția de mucus și biocarbonat. Efectul antisecretor este moderat. Nu au acțiune pe Helicobacter pylori.

1.4.3. Gastrita alcoolică și infecția cu Helicobacter pylori

Gastropatia etanolică reprezintă a treia entitate inclusă în cadrul gastritei tip C. Au existat și mai există ipoteze ce susțin că infecția cu Helicobacter pylori este un fenomen secundar unor leziuni gastrice. Alcoolul este cunoscut ca factor gastroagresiv ce induce leziuni ale mucoasei prin impactul cu structurile barierei mucoasei gastrice. Ar fi de așteptat, cel puțin teoretic, să faciliteze grefarea infecției cu Helicobacter pylori și prin sinergism patogenetic cei doi factori (alcool + Helicobacter pylori) să inducă leziuni gastrice mai severe decât atunci când acționează singular.

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la consumatorii cronici de etanol este raportată diferit. Există cercetări ce demonstrează existența unei frecvențe mai scăzute a infecției la alcoolici, comparativ cu martorii; 29%,respectiv 33%. Într-un alt stadiu, la consumatorii a peste 100 g alcool/zi cel puțin un an, infecția cu Helicobacter pylori a fost diagnosticată în 72,4%, procent ce se corelează cu prezența gastritei antrale. La pacienții ce consumă până la 35 g alcool/zi, Helicobacter pylori a fost evidențiată la 55,8%, iar la cei cu consum de peste 35g/zi, infecția interesează 69,5% (286). Din aceste cercetări, rezultă că infecția cu Helicobacter pylori se corelează cu doza de alcool consumată zilnic. Este posibil ca prin scăderea rezistenței organismului la etanolici, să se faciliteze infecția cu Helicobacter pylori, fenomen întâlnit și în cazul altor microorganisme.

Scanned with OKEN Scanner

Interacțiunea Helicobacter pylori cu alcoolul se traduce prin dezvoltarea leziunilor gastrice, predominent antrale. Alcoolul 70% produce necroza celulelor epiteliate până la jumătatea foveolelor, fără să afecteze glandele gastrice. Prin alterarea proprietăților barierei mucoasei gastrice de alți factori (Helicobacter pylori, antiinflamatoare) se facilitează acțiunea alcoolului asupra structurilor barierei gastrice. Alcoolul penetrează rapid mucoasa, chiar și în prezența unor factori protectori. Leziunile membranei celulare induse de alcool conduc în final la moartea celulei. În condiții experimentale s-a observat că alcoolul induce leziuni vasculare prin două mecanisme: direct și indirect, prin eliberarea de substanțe vasoactive din mastocite, macrofage, leucocite și trombocite. Acțiunea alcoolului asupra mucoasei gastrice ar putea explica incidența scăzută a infecției cu Helicobacter pylori raportată în unele studii.

Tabloul clinic al gastritei alcoolice nu este caracteristic. Grețurile, vărsăturile, durerile epigastrice, sunt manifestări ce apar mai frecvent după consum exagerat de alcool.

Endoscopic, în antru și uneori în bulbul duodenal se pot observa leziuni ca: hiperemia mucoasei, friabilitate, hemoragii și edem. Aspectul marmorat al mucoasei reflectă mai frecvent asocierea cu Helicobacter pylori.

Histologic domină leziunile specifice gastritei de tip C: hiperplazia foveolară, vasodilatația, edemul mucoasei, numărul redus de celule inflamatorii (280). Când este prezentă și Helicobacter pylori, imaginea histologică se modifică prin infiltratul inflamator de tip acut sau cronic.

Hemoragia subepitelială este trăsătura particulară a gastritei etanolice (348). Endoscopic, este diagnosticată ca zone peteșiale, de culoare roșie deschisă, fără soluție de continuitate în epiteliu. Prin comparație, imaginile sunt similare cu „sânge sub o pătură de plastic“ (Blood under plastik wrap) (348). Helicobacter pylori a fost identificată în 75% din cazuri în zonele cu hemoragie subepitelială și în 80% la 1—3 cm distanță de aceste leziuni (348). Densitatea celulelor inflamatorii este semnificativ mai mare în zonele hemoragice cu Helicobacter pylori prezentă. Leziunile hemoragice interesează în 90% corpul gastric și numai la 10% din bolnavi, antrul. (348).

În alte suferințe (exemplu: hepatita etanolică) s-a demonstrat că alcoolul determină creșterea concentrației de lipoperoxizi — via radicalii liberi de oxigen. Este posibil (dar nu există studii în acest sens) ca la nivelul mucoasei gastrice, legătura dintre Helicobacter pylori și alcool să fie realizată de radicalii liberi de oxigen.

2. GASTRITA LIMFOCITARĂ – RELAȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

În 1986 Hoat și colaboratorii (289) descriu o entitate nouă, numită *gastrita limfocitară*, desprinsă din gastrita cronică. Caracterul distinctiv este dat de limfocitele ce infiltrează în număr mare epiteliul de suprafață. Etiologia gastritei cronice limfocitare nu este încă elucidată. Se discută asocierea cu Helicobacter pylori și enteropatia glutenică (287, 288, 290). Gastrita cronică atrofică a fost găsită frecvent asociată cu enteropatia glutenică și dermatita herpetiformă (291). Mai recent s-a descris un tip de gastropatie cu pierdere gastrică de proteine (asemănătoare cu boala Ménétrier), dar care nu are aspectul endoscopic și histologic al acesteia. Infiltratul limfocitar în epiteliul de suprafață și foveolar este trăsătura histologică ce o definește (288).

Pentru elucidarea etiopatogenezei gastritei limfocitare s-au formulat două ipoteze: a) infecțioasă; b) imunologică. La ambele se discută „candidatura“ Helicobacter pylori (287, 288).

Patogeneza gastritei cronice limfocitare se bazează mai mult pe speculații decât pe argumente. Se fac corelații cu Helicobacter pylori deoarece la o parte din bolnavi titrul anticorpilor anti Helicobacter pylori este crescut, deși histologic bacteria nu a putut fi documentată. Prezența limfocitelor T în epiteliul gastric ar putea fi răspunsul la un antigen luminal. Natura acestui antigen nu este cunoscută. S-a sugerat că Helicobacter pylori este un stimul luminal (dar nu unicul) ce ar conduce la dezvoltarea gastritei limfocitare. Dispariția infiltratului limfocitar după tratament cu bismut ar putea deveni argument în favoarea participării Helicobacter pylori în patogeneza bolii (288).

Imaginea histologică din gastrita limfocitară se apropie de cea a enteropatiei glutenice. Această „similaritate" sugerează că cele două entități ar avea o bază imunologică comună, ce constă în răspunsul anormal la un antigen local, față de care pacientul a devenit sensibilizat. Pierderea de proteine prin epiteliul gastric la unii bolnavi cu gastrită limfocitară exprimă o tulburare de permeabilitate, probabil secundară infiltratului cu limfocite. Și în enteropatia glutenică au loc pierderi moderate de proteine prin mucoasa intestinală. Un studiu mai recent demonstrează că bolnavii cu gastrită limfocitară nu au enteropatie glutenică, dar prezintă frecvent anomalii ale permeabilității mucoasei intestinale și anticorpi antigliadinici din clasa IgA (9290). Testul cu manitol folosit pentru diagnosticul enteropatiei glutenice este anormal la 6/10 bolnavi cu gastrită limfocitară (290).

Gastrita cronică limfocitară este rară. Din 382 pacienți cu gastrită cronică activă, gastrita limfocitară a fost diagnosticată numai la 17 (4,5%) (287). Într-un alt studiu, Hoat (descoperitorul acestei entități) și colaboratorii, din 11064 cazuri examinate endoscopic și biopsiate, documentează infiltratul limfocitar la 192 (1,7%) (298). Predomină la femei. Raportul bărbați: femei este de 1 : 1,8, comparativ cu 1 : 0,9 în cazul gastritei cronice active (287).

Asocierea gastritei limfocitare cu Helicobacter pylori este interpretată diferit. Incidența infecției variază între 20 – 41% (287, 290). După doi ani de evoluție, din 12 cazuri de gastrită limfocitară (inițial 10 negativi și 2 pozitivi pentru Helicobacter pylori), 2 pacienți devin pozitivi (287). Într-o altă cercetare s-a observat că din 15 bolnavi cu gastrită limfocitară după 0,7 ani leziunea este prezentă la 10 (66 %), Helicobacter pylori fiind seropozitiv la numai 30% (290). Pacienții la care infiltratul limfocitar a dispărut, contractează infecția în timp de 2,6 ani în procent de 40% (290).

Tabloul clinic este dominat de manifestări dispeptice nespecifice: arsuri epigastrice, inapetență. S-au înregistrat și cazuri de anemie cu scădere marcată în greutate. În cazurile cu pierdere gastrică de proteine manifestările clinice sunt completate de edeme ale membrelor inferioare. Boala nu are particularități în ce privește istoricul, factorii ce agravează sau ameliorează simptomele, relația cu fumatul, alcoolul sau cu consumul de medicamente (287).

Endoscopic, imaginea clasică este reprezentată de pliurile mucoasei mai proeminente cu mici noduli (pliuri rugoase). Nodulii sunt acoperiți de o crustă albicioasă cenușiu (eroziune), înconjurată de o zonă hiperemică. Această imagine endoscopică este mai exprimată în corpul și fundusul gastric. Uneori realizează imaginea „pietrelor de pavaj" (287). Pentru definirea acestor leziuni endoscopice s-a folosit și termenul de „gastrită varioliformă" introdusă încă din 1947 de Moutier și Martin (cit. de 287). Imaginea endoscopică descrisă apare și în gastrita cronică erozivă, dar care este limitată în antru. La un număr redus de bolnavi (2/17) s-a observat concomitent și duodenita.

În literatură circulă doi termeni: gastrita varioliformă și gastrita aftoidă (298). Gastrita varioliformă se traduce endoscopic prin proeminențe nodulare ce apar la suprafața

pliurilor şi care nu dispar la insuflaţia de aer în stomac. Gastrita aftoidă (noduli aftoizi) se caracterizează prin apariţia pe suprafaţa nodulilor a unor eroziuni (ulceraţii). Deseori cei doi termeni se consideră sinonimi.

În funcţie de localizarea leziunilor nodulare, s-au descris 3 tipuri de gastrită varioliformă: corporeală, antrală şi difuză (298, 299). Gastrita varioliformă corporeală şi difuză, histologic este mai frecvent limfocitară. Astfel la 35 bolnavi diagnosticaţi endoscopic cu gastrită varioliformă difuză, histologic la toţi s-a confirmat infiltratul limfocitar. Când leziunile au fost localizate la corpul gastric, din 20 pacienţi, infiltratul limfocitar a fost dovedit la 18, iar în localizarea antrală, din 11 bolnavi, gastrita limfocitară a fost confirmată histologic numai la unul (299). Gastrita varioliformă antrală este expresia macroscopică a unor entităţi histologice heterogene (gastrită de reflux, gastrită tip B, gastrită limfocitară etc.).

Corelaţia între examenul endoscopic şi histologic este în 80,6% din cazuri (299). În 19,4%, imaginea endoscopică sugerează alte posibilităţi: gastrită nespecifică, ulcer, eroziuni acute etc.

Leziunile endoscopice care sugerează gastrita limfocitară sunt dispersate astfel: regiunea antro-pilorică – 6%, corpul gastric – 18%, difuze – 76% şi duodenal – 26% (298).

Histologic, gastrita limfocitară este uşor de recunoscut. Epiteliul de suprafaţă şi foveolar este infiltrat cu un număr mare de limfocite (287). Epiteliul de suprafaţă apare ca o aglomerare de nuclei, aspect neîntâlnit în gastrita cronică activă tip B. Celulele sunt înconjurate de un halou clar, caracteristic limfocitelor T. Polimorfonuclearele neutrofile sunt în număr variabil, prezente mai frecvent când se asociază cu Helicobacter pylori, dar au fost observate şi în absenţa bacteriei. În gastrita limfocitară, s-au găsit 55,3 ± 19,5 limfocite/100 de celule epiteliale şi numai 3,7 ± 1,3 la bolnavii cu gastrită cronică activă (287). În cazurile cu Helicobacter pylori pozitiv, numărul de limfocite s-a găsit de 49,3 ± 12,3/100 de celule epiteliale şi de 59,5 ± 23,0 la cei cu Helicobacter pylori negativ. Diferenţa nu este semnificativă statistic. Pentru ca un bolnav să fie inclus în cadrul gastritei limfocitare, se consideră ca limită minimă 30 limfocite/100 celule epiteliale (298). Cazurile la care numărul de limfocite este mai scazut sunt încadrate în gastrita cronică nespecifică. Foveolele sunt alungite, conturul neregulat, uneori dilatate şi conţin polimorfonucleare neutrofile şi mucus – imagine microscopică de abces criptic (299).

În gastrita varioliformă se întâlnesc două tipuri de leziuni histologice: a) fibroase şi cu puţine (sau chiar lipsesc) celule inflamatorii aspect ce defineşte gastrita cronică erozivă; b) infiltrat limfocitar, expresia gastritei limfocitare şi care interesează mai frecvent corpul şi fundusul gastric. Din aceste observaţii se desprind două concluzii: a) nu toate gastritele varioliforme sunt limfocitare; b) nu toate cazurile cu gastrită limfocitară au imagine endoscopică varioliformă.

Corelaţia dintre examenul endoscopic şi histologic este redată în tabelul XXXVI.

Tabelul XXXVI

Corelaţia dintre examenul histologic şi endoscopic în gastrita limfocitară (298)

Tipul de gastrită	Diagnostic endoscopic		
	Gastrită erozivă varioliformă	Gastrită erozivă	Gastrită aftoidă
Gastrită limfocitară	52 %	27 %	20,6 %
Gastrită nespecifică	10 %	65 %	25 %

Scanned with OKEN Scanner

În gastrita limfocitară există o asociere de 2–3 leziuni la 45% din bolnavi, pe când în gastrita nespecifică la numai 7% (298). Între leziuni mucoasa este normală în 67% din cazuri, hiperemică în 32% și de tip atrofic în 1% (298).

Evoluția gastritei limfocitare nu este cunoscută. S presupune că imaginea macroscopică poate apare numai într-o anumită perioadă de evoluție a gastritei. Există și posibilitatea ca leziunile endoscopice să dispară, dar să rămână „stigmatul" histologic al gastritei limfocitare. La o parte din bolnavi, după 2–3 ani gastrita dispare spontan (endoscopic și histologic).

Cu toate necunoscutele care mai există în etiopatogeneză, gastrita limfocitară rămâne o entitate distinctă.

3. GASTROPATIA CONGESTIVĂ – RELAȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Gastropatia congestivă este frecvent diagnosticată endoscopic la bolnavii cu hipertensiune portală. Se consideră că reprezintă substratul hemoragiei digestive superioare la 20% din pacienți. Este o complicație a hipertensiunii portale. Substratul anatomic constă în alterarea microcirculației gastrice la bolnavii cu hipertensiune portală. În 1983, Hashizume și colab. (cit. de 293) studiază circulația sanguină gastrică la bolnavii cu ciroză hepatică și descrie pentru prima dată existența în submucoasă a comunicațiilor arterio-venoase în număr mare, dilatarea precapilarelor, a capilarelor și venelor, modificări vasculare absente la bolnavii fără hipetensiune portală.

Termenul de gastropatie congestivă reflectă o entitate endoscopică și histologică. Pacienții cu aceste leziuni au o presiune portală crescută, dar nu există o corelație între ectazia capilarelor din mucoasa gastrică și dimensiunea varicelor esofagiene (293).

Prevalența gastropatiei congestive este de 25,4–61,3%–74,4% (293, 296). După scleroterapie, gastropatia congestivă se dezvoltă într-un interval de 6–9 luni (293). Prin obstrucția varicelor esofagiene, sângele „găsește" o altă cale de drenaj, mecanism prin care se explică ectazia capilarelor gastrice după scleroterapie. În hipertensiunea portală, mucoasa gastrică este mai „vulnerabilă" la factorii de agresiune: acizi biliari, alcool, antiinflamatoare etc. Relația Helicobacter pylori cu gastropatia congestivă este interpetată diferit. Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu ciroză hepatică și gastropatie congestivă variază în lite destul de largi (Tabelul XXXVII).

Tabelul XXXVII

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu gastropatie congestivă

Autori	Incidența infecției (%)	Metoda de diagnostic
McCormick și colab, 1991 (292)	26	examen histologic
Fatela și colab., 1991 (294)	75	cultură
Petrino și colab., 1991 (295)	79	examen histologic
Pina Cabral și colab., 1991 (296)	37	examen histol. + cultură
Gandin și colab., 1991 (297)	52,7	cultură + test urează
Pretolani și colab., 1991 (286)	50–64%	ex. histol. + test urează

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea factorilor de protecţie gastrică (PGE 2) şi asocierea infecţiei cu Helicobacter pylori reprezintă un risc pentru dezvoltarea leziunilor mucoasei gastrice la bolnavii cu ciroză hepatică (286). La 72,7% din bolnavii cirotici cu gastropatie congestivă şi infectaţi cu Helicobacter pylori, în ser s-a evidenţiat o activitate de neutralizare a factorului citotoxic (297). Acest rezultat ar sugera că deşi Helicobacter pylori este frecvent asociat cirozei hepatice, rolul său patogenetic în gastropatia congestivă nu este cunoscut. Helicobacter pylori nu se corelează cu severitatea şi extinderea gastropatiei congestive (296).

Endoscopic, imaginile constatate se datoresc congestiei venoase şi dilatării capilarelor (292). Mai frecvent apar: hiperemie, eroziuni, edem şi microhemoragii (295). Leziunile domină la cardie şi fundus. În 35% gastropatia este limitată la corp şi fundus, iar în 39% este difuză (inclusiv antru) (296).

În funcţie de severitate, leziunile endoscopice sunt clasificate în 4 grade (292, 293): a) gradul 0 = mucoasă normală (fără gastropatie congestivă); b) gradul 1 (medie) = mucoasa congestionată, aspect mozaicat sau asemănător cu „pielea de şarpe"; c) gradul 2 (moderată) = congestia mucoasei, edem (zone de congestie ce dau aspect pătat mucoasei); d) gradul 3 (severă) = eroziuni, gastrită hemoragică.

La bolnavii cu ciroză alcoolică, gastropatia congestivă gradul 1 a fost diagnosticată în 7%, gradul 2 – 70%, iar gradul 3 – 16%, rezultate comparabile cu cele din ciroza non-alcoolică –, 6%, 61% şi respectiv 23% (292).

Histologic, prin analiza morfometrică s-a observat că în toate straturile mucoasei capilarele sunt semnificativ mai dilatate (Tabelul XXXVIII).

Tabelul XXXVIII

Suprafaţa capilarelor (μm^2) din mucoasa gastrică la bolnavii cu gastropatie congestivă (292)

Stratul mucoasei	Control (martori)	Gastropatia congestivă			
		Gradul 0	Gradul1	Gradul 2	Gradul 3
Superficial	87	186	210	194	174
Mediu	125	264	203	253	239
Profund	235	293	239	333	343

Dilatarea capilarelor nu este influenţată de severitatea gastritei. Deci inflamaţia nu contribuie la dilatarea venelor din mucoasa gastrică. De asemenea, ectazia vasculară este similară la ciroticii alcoolici cu a celor non-alcoolici. Infecţia cu Helicxobacter pylori se corelează cu gastrita.

Există cercetări ce susţin posibilitatea implicării bacteriei Helicobacter pylori în patogeneza gastropatiei congestive (294). Gastrita cronică activă a fost diagnosticată în 81% din bolnavii cu gastropatie congestivă (296), constatare ce sugerează participarea Helicobacter pylori. Prevalenţa Helicobacter pylori în diferitele tipuri de gastrită asociată gastropatiei congestive este următoarea: gastrita superficială – 42,1%, gastrita cu atrofie medie – 35%, gastrita cu atrofie moderată – 35,3% (296). Din aceste rezultate se desprinde concluzia că Helicobacter pylori este un factor patogenetic în gastropatia congestivă, cu toate că bacteria nu este frecvent asociată. Deşi rezultatele privind patogenitatea Helicobacter pylori în gastropatia congestivă sunt contradictorii, gastrita bacteriană asociată reprezintă un factor de risc.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția gastropatiei congestive se corelează cu presiunea portală. Decomprimarea chirurgicală (șunt portocav, spleno-renal etc.) și tratamentul cu beta-blocante, conduce la ameliorarea aspectului endoscopic. Congestia mucoasei și dilatarea capilarelor cresc susceptibilitatea la agresiunea factorilor endogeni (acid clorhidric, pepsină, acizi biliari) și exogeni (medicamente, alcool, infecția cu Helicobacter pylori).

Prin scleroterapie se reduce riscul hemoragiei digestive superioare de etiologie variceală, dar crește posibilitatea hemoragiei care are ca substrat gastropatia congestivă.

Tratamentul se adresează hipertensiunii portale (chirurgical și medicamentos) și eradicării Helicobacter pylori.

Scanned with OKEN Scanner

XII. ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

Ulcerul gastro-duodenal este cea mai comună suferinţă a tubului digestiv ce afectează populaţia de pe toate continentele.

Impactul socio-economic al ulcerului duodenal şi gastric este considerabil: incidenţa anuală 0,19%, este cauză de deces la 1,4% din bolnavi în primii 9 ani după diagnostic, în 20% din cazuri se complică (hemoragie, perforaţie, stenoză) (300).

Etiopatogeneza este numai în parte cunoscută. Denumirea de „peptic ulcer", termen preferat în literatura engleză, nu înseamnă că patogeneza bolii se reduce numai la agresiunea clorhidro-peptică. Astăzi se ştie că numai 50% din bolnavii cu ulcer duodenal au hipersecreţie acidă, majoritatea celor cu ulcer gastric au normo sau chiar hipoclorhidrie. Deşi hiperpepsinogenemia este frecventă, numai 40% din bolnavi dezvoltă ulcer. Aceste constatări indică existenţa şi a altor verigi patogenetice necesare exprimării ulcerului.

Patogeneza bolii ulceroase este multifactorială.În mod convenţional, factorii patogenetici se împart în două grupe: a) factori de agresiune; b) factori de apărare (sau de rezistenţă) (Tabelul XXXIX).

Tabelul XXXIX)

Factorii de agresiune şi de apărare implicaţi în etiopatogeneza bolii ulceroase

Factori de agresiune	Factori de apărare
Acidul clorhidric	Mucusul gastric şi duodenal
Pepsina	Bicarbonatul
Refluxul duodeno-gastric	Prostaglandinele
Helicobacter pylori	Celulele epiteliului de suprafaţă
Fumatul	Microcirculaţia sanguină
Alcoolul	Fosfolipidele (surfactanţi)
Antiinflamatoarele	
Tulburările de motilitate gastrică şi duodenală	

Cu toate progresele din ultimii ani, ulcerul rămâne o „boală misterioasă", cu evoluţie naturală caracterizată prin vindecarea spontană, complicaţii, episoade de recurenţă, fără ca în toate situaţiile să putem identifica factorii patogenetici determinaţi. Factorul genetic înclină balanţa spre agresiune sau apărare, conducând la dezvoltarea ulcerului duodenal sau gastric.

Helicobacter pylori este inclus în grupa factorilor de agresiune. În capitolele anterioare s-au descris mecanismele prin care bacteria interacţionează cu unele verigi patogenetice implicate în ulcerogeneză. Pentru a sublinia importanţa agresiunii clorhidropeptice, în 1910 Schwartz enunţa dictonul: „No acid/pepsina – no ulcer". Acum când cunoaştem în mare parte mecanismele prin care Helicobacter pylori intervine în ulcerogeneză, putem spune: „Unde există ulcer, există şi Helicobacter pylori", sau parafrazând dictonul lui Schwartz: „No Helicobacter pylori no ulcer".

Scanned with OKEN Scanner

1. ULCERUL DUODENAL

Asocierea gastritei la ulcerul duodenal este cunoscută de peste 40 de ani. Nu se ştiau însă factorii patogenetici ce iniţiază procesul gastric antral. Descoperirea lui Warren şi Marshall din 1983 a elucidat acest mister. Se acceptă astăzi că Helicobacter pylori este „iniţiatorul" procesului inflamator antral. Toate cercetările privind colonizarea stomacului cu Helicobacter pylori aduc numeroase argumente privind limitarea infecţiei la mucoasa gastrică. În acest context se ridică o întrebare. Cum Helicobacter pylori care induce gastrita antrală, intervine în patogeneza ulcerului duodenal? Cercetările din ultimii ani au demonstrat că atât la persoanele sănătoase, dar mai ales la bolnavii cu ulcer duodenal, în duoden există metaplazie gastrică (301–304).

Metaplazia gastrică constă în transformarea epiteliului intestinal (duodenal) în epiteliu de tip gastric. Acest proces este definit prin mai mulţi termeni. *Mucoasa gastrică heterotopică* este o formă diferenţiată a metaplaziei gastrice şi se caracterizează prin prezenţa în duoden a tuturor elementelor mucoasei gastrice: epiteliu de suprafaţă, celulele parietale şi zimogene (301, 303). În concepţia unor autori, termenul de metaplazie gastrică exprimă apariţia în duoden numai a epiteliului gastric de suprafaţă (301). Pentru a se înlătura confuzia dintre cei doi termeni, s-a propus ca metaplazia gastrică să fie clasificată în: a) superficială (conţine numai elemente din epiteliul gastric de suprafaţă); b) heterotopică (conţine celule parietale, zimogene şi epiteliu de suprafaţă) (303). Ambele tipuri de metaplazie sunt PAS pozitive (301).

Metaplazia gastrică este localizată mai frecvent în bulb şi distribuită peteşial. Examenul histologic efectuat dintr-un singur fragment bioptic explică incidenţa scăzută a metaplaziei gastrice raportată de unii autori. Când există numeroase zone de metaplazie, aceste confluează şi pot fi văzute chiar macroscopic.

Incidenţa metaplaziei gastrice este raportată foarte diferit (64–90%) (Tabelul XL)

Tabelul XL

Incidenţa metaplaziei gastrice în duoden

Autorii	Boala duodenală	Incidenţa (%)
James, 1964 (305)	ulcer duodenal	90
Kreuning şi colab., 1978 (306)	sănătoşi	64
Shousha şi colab., 1983 (307)	ulcer duodenal şi manifestări dispeptice	72
Johnston şi colab., 1986 (304)	ulcer duodenal	73
Patrick şi colab., 1974 (308)	ulcer duodenal	76,6

În toate aceste studii nu s-a făcut diferenţierea între metaplazia superficială şi cea heterotopică. Într-un studiu mai recent, s-a observat că domină metaplazia superficială (Tabelul IXL)

Tabelul IXL

Frecvenţa metaplaziei superficiale şi heterotopice la bolnavii cu ulcer duodenal comparativ cu persoanele sănătoase (303)

Tipul de ulcer	Metaplazie superficială	Metaplazie heterotopică
Ulcer duodenal activ	42/46 (91%)	5/46 (11%)
Ulcer duodenal vindecat	41/44 (93%)	1/44 (2%)
Sănătoşi	15/47 (32%)	0/47 (0%)

În alte cercetări se remarcă o incidență mai mare a metaplaziei heterotopice (45 – 52%) (301).

Prin colorația cu roșu de Congo s-a demonstrat că la 67% din bolnavi mucoasa gastrică din duoden este funcțională, adică secretă acid clorhidric (301, 303). Secreția de acid clorhidric este independentă de Helicobacter pylori (303). Zonele secretante de acid clorhidric sunt situate în jurul ulcerului duodenal. Leziunile ulceroase se dezvoltă pe zonele cu metaplazie gastrică. Din această perspectivă se poate spune că ulcerul duodenal este de fapt ulcer gastric „deplasat în duoden" (301).

1.1. Relația Helicobacter pylori cu metaplazia gastrică în duoden

Prin studii histologice s-a confirmat prezența bacteriei Helicobacter pylori în duoden, dar numai în zonele cu metaplazie gastrică. Bacteria pare a fi adaptată numai la mediul creat de mucusul gastric. „Atracția" bacteriei spre celulele epiteliului gastric pare a fi consecința și a unor receptori specifici de pe suprafața celulelor. Densitatea bacteriilor crește în apropierea leziunii ulceroase (304). În zonele cu metaplazie gastrică, există un important infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile, expresie a inflamației active. Apare așa-zisa „gastrită duodenală". Legătura dintre metaplazia gastrică și inflamație este realizată de Helicobacter pylori (301).

Frecvența Helicobacter pylori în duoden variază în limite destul de largi. La asimptomatici a fost dovedită în 33% din cazuri (304), în ulcerul duodenal activ 83 – 85%, iar în ulcerul vindecat 73% (303, 304). Concomitent cu duodenita, există și gastrita antrală, secundară infecției cu Helicobacter pylori. Inițial infecția cu Helicobacter pylori interesează antrul, de unde se transmite în duoden. Există situații ce evoluează mulți ani cu gastrită tip B, Helicobacter pylori pozitivă, fără „însămânțare" duodenală, deși în duoden s-a demonstrat metaplazia gastrică (303).

Există o corelație între infecția antrală și duodenală. În ulcerul duodenal activ, gastrita antrală cu Helicobacter pylori interesează 93% din bolnavi, iar în duoden bacteria a fost identificată la 83% (303). Corelația se păstrează și în ulcerul duodenal cicatrizat: 95% infecție antrală și 73% infecție duodenală. La sănătoși, raportul se modifică: infecție antrală 23%, iar duodenală numai 2% (303). În gastrita antrală activă și duodenita activă, Helicobacter pylori a fost identificat la 100% din bolnavi (309).

Punctul de „atac" al factorilor de agresiune poate fi: a) mucoasa gastrică din duoden (inflamată); b) zona de joncțiune dintre metaplazia gastrică și mucoasa duodenală. Zonele de epiteliu duodenal în care s-a produs o soluție de continuitate, sunt înlocuite cu epiteliu de tip gastric, care ulterior este populat cu Helicobacter pylori (301).

Factorii ce determină transformarea epiteliului duodenal în epiteliu de tip gastric au fost amplu studiați. În prezent există două ipoteze: a) congenitală; b) câștigată.

Pentru ipoteza congenitală pledează constatarea că epiteliul gastric a fost găsit în orice segment al tubului digestiv: esofag, intestin, rect, pancreas, vezică biliară (303).

Adepții ipotezei câștigate susțin că prezența mucoasei gastrice în duoden este consecința răspunsului natural la agresiunea acidă. Astfel la pacienții cu debit acid maxim peste 30 mmol/h, metaplazia gastrică a fost diagnosticată în 83,7% din cazuri (308). Dezvoltarea epiteliului Barrett în esofagul interior la bolnavii cu reflux gastro-esofagian acid constituie un alt argument în favoarea rolului acidului clorhidric în geneza metaplaziei gastrice (301). Dispariția metaplaziei gastrice după vagotomie confirmă cele afirmate anterior. Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori nu conduce la dispariția metaplaziei

gastrice din duoden, ceea ce dovedeşte că alţi factori sunt implicaţi în dezvoltarea metaplaziei.

Gastrita antrală asociată ulcerului duodenal este de mulţi ani cunoscută. Nu s-a ştiut însă relaţia patogenetică între cele două entităţi. Acum ştim că Helicobacter pylori este veriga ce leagă gastrita antrală de ulcerul duodenal.

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în gastrita antrală asociată cu ulcer duodenal variază în limite destul de largi (Tabelul VIIIL).

Tabelul VIIIL

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în gastrita antrală asociată cu ulcerul duodenal

Autori	Incidenţă (%)	Tehnică de diagnostic
Hirschl, 1987 (77)	98	ex. histologic + cultură
Vagner şi colab., 1989 (170)	82,3	ex. histologic + cultură
Blanco şi colab., 1988 (175)	92	ex. histologic + cultură
Jiang şi colab., 1987 (256)	85,7	ex. histologic + cultură
Andreica şi colab., 1990 (15)	69,9	ex. histologic + cultură
Boizeda şi colab., 1991 (260)	98,1	RUT
Johnston şi colab., 1986 (304)	80	ex. histologic
Blaser, 1987 (310)	77	ex. histologic

Prevalenţa Helicobacter pylori în ulcerul duodenal diferă în limite destul de largi şi de la o ţară la alta: Austria – 93%, Olanda – 100%, Anglia – 78%, Iugoslavia – 71%, S.U.A. – 60%, Canada – 27%, Italia – 71% şi Hong Kong – 98% (300). Diferenţa dintre 27% (Canada) şi 100% (Olanda) nu are altă explicaţie decât folosirea unor criterii diferite pentru diagnosticul ulcerului duodenal şi a infecţiei cu Helicobacter pylori.

Patogeneza ulcerului duodenal este complexă şi determinată multifactorial. Helicobacter pylori reprezintă o verigă patogenetică ce intervine în ulcerogeneză prin două mecanisme: a) amplificarea factorilor de agresiune (gastrină, acid clorhidric, pepsină etc.); b) alterarea mijloacelor de apărare (mucus, bicarbonat, epiteliu gastric etc.) (Fig. 35). De reţinut că acidul clorhidric ce agresează mucoasa duodenală provine din două surse: gastrică şi duodenală (din zonele de metaplazie gastrică heterotopică).

Metaplazia gastrică în duoden reprezintă zona de minimă rezistenţă ce poate fi uşor „penetrată" de factorii de agresiune. Pentru a explica mecanismul de acţiune a Helicobacter pylori s-a formulat prin analogie conceptul „acoperişului spart" (leaking roof) (311). Astfel din impactul bacteriei cu mijloacele de apărare (stratul de mucus, epiteliu, secreţie de bicarbonat etc.) se realizează în „acoperiş" (roof) o breşă (leak) prin care „ploaia intră în casă", ploaia fiind reprezentată în special de acidul clorhidric şi pepsină. Prin administrarea sărurilor de bismut se realizează eradicarea bacteriei, iar „acoperişul" se reface şi astfel chiar dacă acidul clorhidric este prezent, ulcerul duodenal nu se dezvoltă.

Infecţia cu Helicobacter pylori interesează aproximativ 50% din populaţia globului, în particular în ţările cu un nivel socio-economic scăzut. Cu toate acestea numai o parte dezvoltă ulcerul. Fenomenul s-ar putea explica prin intervenţia următorilor factori: a)

Scanned with OKEN Scanner

exprimarea diferențiată a factorilor bacterieni de virulență; b) răspunsul organismului infectat; c) participarea unor cofactori din mediu: d) vârsta la care s-a produs infecția (Blaser MJ-Raport la VIth Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter Pylori-Brussels, Septembrie 1993).

Răspunsul gazdei la infecția cu Helicobacter pylori este similar cu cel din alte boli infecțioase. Mai puțin de 10% din subiecții infectați cu Mycobacterium tuberculosis dezvoltă tuberculoza ca boală activă. Reumatismul poliarticular acut apare numai la 0,5–2% din bolnavii cu angină streptococică.

Astăzi se știe că tulpinile de Helicobacter pylori izolate de la bolnavii cu ulcer posedă o genă numită *cag A* de 120–128 KDa. Această genă lipsește la bacteriile izolate de la bolnavii cu alte suferințe gastrice și duodenale. Mecanismul intim prin care gena cag A intervine în ulcerogeneză nu se cunoaște încă.

Infecția cu Helicobacter pylori conferă ulcerului duodenal 3 particularități: a) evoluție prelungită a ratei cicatrizării; b) rată înaltă a recurenței; c) tratamentul cu antibiotice.

Evoluția ulcerului duodenal se corelează cu severitatea gastritei antrale și a duodenitei. Persistența infecției determină menținerea infiltratului inflamator activ și cronic în stomac și duoden (313).

Simptomele (durerea abdominală, grețurile, vărsăturile etc.) au istoric îndelungat, peste 5 ani la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori, influențate parțial de tratamentul antiulceros clasic sau cu antisecretorii (319). Ilustrativă în acest sens este observația clinică a unei bolnave (observație personală nepublicată) în vârstă de 42 de ani, cunoscută cu ulcer duodenal de peste 10 ani și tratată cu antisecretorii sau antiacide. Deși leziunea ulceroasă s-a cicatrizat, bolnava prezenta dureri epigastrice, grețuri și vărsături postalimentare, zilnic de peste 3 ani, cu slăbire marcată în greutate. Testul ureazei a fost pozitiv. Tratamentul cu Furazolidon și Metronidazol, în 2 săptămâni modifică radical tabloul clinic. Grețurile și vărsăturile dispar, crește în greutate, testul ureazei devine negativ și este în același timp „eliberată" de cancerofobia care o stăpânea în ultimul timp.

Cicatrizarea ulcerului duodenal se corelează cu eradicarea infecției. În acest sens, sunt concludente rezultatele lui Sant și colaboratorii (314). Autorii folosesc 6 scheme de tratament antibacterian în care substanța de bază este bismut. După 4 săptămâni se obține eradicarea infecției la 60%, 50%, 59%, 78%, 86% și 86%, iar vindecarea ulcerului la același interval este de 77%, 78%, 77%, 83%, 86% și 91% (314).

O particularitate a evoluției ulcerului duodenal cu Helicobacter pylori este rezistența la tratamentul cu antisecretorii, antiacide și citoprotectoare (319). Menținerea simptomelor și a leziunii ulceroase după 2 luni de tratament cu Cimetidină cel puțin 1 g/zi sau mai mult, sau Ranitidină 300 mg/zi sau mai mult, se definește ca ulcer refractar la antagoniștii receptorilor H_2 (319). Multe din ulcerele etichetate ca refractare se asociază însă infecției cu Helicobacter pylori (319).

Evoluția cronică a ulcerului duodenal predispune la dezvoltarea complicațiilor ce interesează 20–40% din bolnavi (319). Helicobacter pylori reprezintă unul dintre factorii de risc al complicațiilor potențiale ce pot apărea în cursul evoluției.

O altă prticularitate a ulcerului duodenal cu Helicobacter pylori pozitiv este rata mai joasă a cicatrizării după tratamentul cu antiacide și antisecretorii (Tabelul VIII.).

Tabelul VIIL

Rata cicatrizării ulcerului duodenal prin mijloace clasice

Autorii	Rata cicatrizării (%)	Tratamentul	Durata tratamentului
Lam, 1989, (312)	59	Cimetidină	4 săptămâni
Antonescu și colab., 1990 (300)	50–75	Antiacide	4 săptămâni
Bianchi Porro și col. 1989 (318)	74	Cimetidină	6 săptămâni
Quintero-Diaz, 1984 (cit. 318)	76	Cimetidină	6 săptămâni
Zhao și colab., 1985 (cit. 318)	68	Cimetidină	4 săptămâni

Prin eradicarea infecției, rata vindecării ulcerului duodenal ajunge la 96% (Tabelul VIL).

Tabelul VIL

Rata vindecării ulcerului duodenal după eradicarea infecției cu Helicobacter pylori.

Autori	Rata cicatrizării	Tratament	Durata tratamentului
Lam, 1989 (312)	65	DeNol	4 săptămâni
Marshall și colab., 1988 (313)	92	DeNol	10 săptămâni
Sant și colab., 1992 (314)	93	DeNol	4 săptămâni
George și colab., 1990 (319)	96	Triplă asociere	4 săptămâni

Menținerea infecției cu Helicobacter pylori face ca procentul de vindecare după 4–10 săptămâni de tratament să nu depășească 75% (Tabelul VL).

Tabelul VL

Rata cicatrizării ulcerului duodenal în condițiile persistenței infecției cu Helicobacter pylori

Autori	Rata cicatrizării (%)	Tratament	Durata tratamentului
Marshall și colab., 1988 (313)	61	Cimetidină + DeNol	10 săptămâni
Sant și colab., 1992 (314)	57	Cimetidină + DeNol	4 săptămâni
Smith și colab., 1988 (cit. 25)	75	Ranitidină	6 săptămâni
Lambert și colab., 1987 (cit. 25)	48	DeNol	4 săptămâni

Argumentele enunțate anterior au determinat pe unii autori ca prin analogie cu dictonul „No acid-no ulcer“, să formuleze un nou dicton: „No Helicobacter pylori-no duodenal ulcer“ (319).

Contrar majorității cercetărilor, există și studii ce încearcă să dovedească menținerea infecției cu Helicobacter pylori și după vindecarea ulcerului duodenal, fără ca evoluția și rata vindecării să fie modificată (320).

Particularitățile evolutive ale ulcerului duodenal cu Helicobacter pylori pozitiv pot fi sintetizate astfel: a) istoric prelungit cu simptome influențate numai parțial de tratamentul cu antiacide și antisecretorii; b) rezistența (într-un procent ridicat) la tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2; c) rata mai redusă a cicatrizării după 4–6 săptămâni de

Scanned with OKEN Scanner

tratament (fără antibacteriene), dar care se corectează prin eradicarea infecţiei; d) rata înaltă a complicaţiilor.

Recurenţa ulcerului duodenal reprezintă o problemă majoră în alegerea strategiei terapeutice. Tratamentul cu antiacide, anticolinergice, blocante ale receptorilor H_2 şi Omeprazol, prin reevaluarea dozelor, a ritmului de administrare şi a duratei tratamentului a condus la creşterea ratei cicatrizării ulcerului duodenal. Toate aceste mijloace de tratament modern nu au influenţat semnificativ recurenţa bolii (Tabelul IVL).

Tabelul IVL

Rata recurenţei ulcerului duodenal după tratamentul cu blocanţi ai receptorilor H_2

Autori	Rata recurenţei (%)	Tratament	Timpul
Bardhan şi colab., 1982 (cit. 311)	80–100	Cimetidină	după 1–2 ani
Bardhan şi colab., 1982 (cit. 311)	48	Ranitidină	după 1 an de tratament continuu
Marshall şi colab., 1988 (313)	86	Cimetidină	după 1 an
George şi colab., 1990 (319)	65	Cimetidină	după 1 an
Boid şi colab., 1984 (cit. 319)	70–90	Cimetidină/ Ranitidină	după 1 an

Ulcerele recidivate la bolnavii cu Helicobacter pylori pozitiv au o evoluţie mai severă. Dimensiunile ulcerului sunt mai mari, iar simptomele mai supărătoare (313). S-a observat că vârsta, sexul, fumatul şi istoricul anterior, nu influenţează recidiva ulcerului la bolnavii cu Helicobacter pylori absent. Dacă în cazurile cu infecţie se adaugă 2–3 factori de risc (fumatul, debutul bolii sub vârsta de 30 de ani etc.), recurenţa ajunge după 12 luni la 100% (313). Reactivarea ulcerului duodenal se corelează cu densitatea bacteriilor pe unitatea de suprafaţă, ajungând ca în infecţia de gradul 3 (peste 60 bacterii/câmp microscopic), recurenţa după 12 luni să fie peste 87% (Tabelul IIIL). Prin eradicarea infecţiei recurenţa scade la 3–25% (Tabel IIIL). Chiar şi după 4 ani de la eradicarea infecţiei, rata recurenţei se menţine scăzută (319). Acest succes terapeutic determină o reducere semnificativă a costului pe care societatea (dar mai ales bolnavul) trebuie să-l suporte pentru diagnosticul, tratamentul şi eventualele internări.

Tabelul IIIL

Recurenţa ulcerului duodenal în prezenţa bacteriei Helicobacter pylori şi după eradicarea infecţiei

Autori	Recurenţa după eradicarea infecţiei		Recurenţa în condiţiile menţinerii infecţiei	
	%	Timp	%	Timp
Coghlan şi colab., 1987 (cit. 311)	25	după 1 an	75	după 1 an
Marshall şi colab., 1988 (313)	25	după 1 an	87	după 1 an
Sant şi colab., 1992 (314)	5	după 1 an	76	după 1 an
Hui şi colab., 1991 (315)	–	–	78	după 1 an
Rauws şi colab., 1990 (316)	–	–	81	după 1 an
Tytgat şi colab., 1990 (317)	3–11	după 1 an	74–84	după 1 an
Antonescu şi colab., 1990 (300)	10	după 1 an	75–80	după 1 an

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IIIL (continuare)

Bianchi Porro şi colab., 1989 (318)	19	după 1 an	72	după 1 an
George şi colab., 1990 (319)	3	după 1 an	–	–
Hentschel şi colab., 1991 (108)	2	după 1 an	75	după 1 an
Lamouliatte şi colab., 1991 (109)	–	–	89,5	după 1 an

Tratamentul clasic al ulcerului duodenal a fost reevaluat după descoperirea Helicobacter pylori. La antiacide şi antisecretorii s-au adăugat antibioticele (de neconceput înainte de anul 1983). Administrarea unui antibiotic la un bolnav cu ulcer duodenal era interpretată ca ignoranţă. S-a ajuns ca unii medici să renunţe la medicaţia cu antiacide, antisecretorii şi citoprotectoare, tratând ulcerul duodenal numai cu antibiotice (monoterapie, dublă terapie sau triplă asociere), atitudine ce nu concordă cu patogeneza ulcerului. Cele mai bune rezultate privind cicatrizarea şi recurenţa ulcerului se obţin prin asocierea antibioticelor cu antisecretoare (vezi Capitolul: Tratamentul infecţiei cu Helicobacter pylori).

Helicobacter pylori reprezintă o verigă patogenetică importantă care influenţează atât mijloacele de agresiune, cât şi cele de apărare (fig. 37).

2. ULCERUL GASTRIC

Ulcerul gastric este o boală cronică cu o evoluţie naturală lungă, şi interesează mai ales persoanele în vârstă de peste 40–45 ani. Fenomenul se poate explica prin extinderea gastritei antrale la corpul gastric. Relaţia cu Helicobacter pylori trebuie interpretată prin prisma celor discutate la ulcerul duodenal, cu unele particularităţi. Teoretic, din moment ce în toate cercetările se dovedeşte creşterea incidenţei infecţiei cu vârsta (maximă în jurul vârstei de 50 de ani), ar fi de aşteptat ca Helicobacter pylori să aibă o pondere importantă în patogeneza ulcerului gastric.

Patogenetic, ulcerul gastric se deosebeşte de ulcerul duodenal. În ulcerul gastric, agresiunea clorhidropeptică la valori normale sau chiar scăzute, interacţionează cu o mucoasă ce are mijloacele de apărare deficitare.

Relaţia Helicobacter pylori – ulcer gastric. Gastrita este veriga patogenetică prin care Helicobacter pylori induce ulcerul gastric. Cu vârsta, gastrita antrală se extinde spre corpul gastric şi astfel incidenţa ulcerului duodenal scade. Helicobacter pylori populează antrul şi corpul gastric. Pe un număr de 27 bolnavi cu ulcer gastric, urmăriţi timp de 12 ani, s-a observat o regresie a gastritei antrale, dar persistenţa sau chiar progresia spre atrofie în corpul gastric. Gastrita cronică şi ulcerul gastric sunt într-o corelaţie dinamică. Dacă ulcerul gastric are tendinţa de a se vindeca şi spontan, gastrita este dependentă de vârstă. Iniţial, gastrita antrală este mai severă decât la nivelul corpului gastric (322). În 4–7 ani gastrita corporeală progresează extrem de rapid spre atrofie (322). Această progresiune a fost calculată şi s-a demonstrat că este de 11 ori mai rapidă la persoanele cu ulcer gastric comparativ cu grupul de control. Nu există o explicaţie a acestui fenomen. Se ştie însă că după 12 ani, la bolnavii cu ulcer gastric incidenţa infecţiei antrale scade cu 63%, iar la nivelul corpului gastric numai cu 5% (323). Persistenţa infecţiei în zona corporeală ar putea explica evoluţia disociată a gastritei antrale şi fundice.

Refluxul duodeno-gastric este considerat încă o verigă patogenetică importantă în ulcerul gastric. Există numeroase cercetări prin care se dovedeşte că peste o anumită concentraţie sărurile biliare inhibă dezvoltarea bacteriei Helicobacter pylori. Zona antrală

Scanned with OKEN Scanner

este cea mai afectată de reflux. Scăderea incidenţei infecţiei antrale la bolnavii cu ulcer gastric ar putea fi explicată şi prin acest mecanism.

Recurenţa ulcerului gastric se face aproximativ pe aceeaşi zonă (322).

Inflamaţia reclamă prezenţa infiltratului cu polimorfonucleare neutrofile şi limfocite. În condiţii experimentale s-a demonstrat că mucoasa gastrică poate genera factori chemotactici pentru neutrofile: leucotriena B4, interleukina-1, C 5a etc. Polimorfonuclearele neutrofile eliberează enzime ca: elastaza, colagenaza şi radicali liberi de oxigen, care împreună cu factorii chemotactici induc leziuni gastrice.

Capacitatea secretorie a stomacului este de asemenea dependentă de vârstă (Tabelul IIL). Incidenţa ulcerului gastric este mai mare la persoanele în vârstă. Rata de vindecare şi recurenţa sunt de asemenea influenţate de vârstă.

Tabelul IIL

Capacitatea secretorie a stomacului şi nivelul seric al pepsinogenului I (324)

Vârsta (ani)	Debitul acid maxim (mEq/h)	Pepsinogen I (ng/ml)
< 30	24,7 ±7,6	62,1 ±20,3
31–40	32,6 ±12,0	71,0 ±24,1
41–50	25,2 ±16,3	85,3 ±33,2
51–60	21,7 ±15,3	82,3 ±32,6
> 60	17,3 ±11,9	50,5 ±20,7

Se remarcă o creştere a capacităţii secretorii a stomacului între vârsta de 30–50 ani. Din capitolele anterioare reiese că incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori atinge de asemenea un maxim între 40–60 ani.

Este posibil ca nivelul seric al pepsinogenului I şi capacitatea stomacului de a secreta acid clorhidric să se coreleze cu celelalte modificări din mucoasa gastrică induse de Helicobacter pylori.

Din punct de vedere al vârstei, factorilor de agresiune, capacităţii secretorii a stomacului şi riscul neoplaziei, bolnavii cu ulcer gastric se pot grupa astfel: a)pacienţi tineri sub 40 de ani, cu o prevalenţă şi recurenţă a ulcerului gastric redusă, cu un nivel clorhidric şi seric de pepsinogen crescute, fără riscul dezvoltării leziunilor neoplazice; b) pacienţi între 41–50 de ani, cu o prevalenţă şi recurenţă înalte ale ulcerului, cu secreţia de acid clorhidric şi pepsină crescute şi cu incidenţă scăzută a cancerului; c) pacienţi peste 50 de ani, cu o prevalenţă şi recurenţă scăzută a ulcerului, capacitatea secretorie (acidă şi pepsină) scăzută, frecvent asociat cu metaplazia intestinală şi cancerul gastric (324).

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori variază de la o ţară la alta: Australia – 68%, Olanda – 67%, Anglia – 57%, Iugoslavia – 83%, SUA – 54%, Canada – 43% şi Italia – 79% (300).

În funcţie de factorul ce predomină, există două categorii de ulcer gastric: a)ulcer gastric Helicobacter pylori pozitiv, interesează aproximativ 70% din bolnavi, cu un scor redus al refluxului duodeno-gastric, histologic cu gastrită activă localizată antral şi corporeal; b) ulcer gastric Helicobacter pylori negativ, interesează aproximativ 30% din bolnavi, cu un scor de reflux ridicat, iar histologic domină gastrita tip C.

Bolnavii cu ulcer gastric antral au Helicobacter pylori prezent atât în corpul gastric, cât şi în antru. Ulcerul de la nivelul corpului gastric poate evolua în unele cazuri cu

Scanned with OKEN Scanner

Helicobacter pylori numai în această zonă sau chiar numai la marginea leziunii ulceroase (325). Această distribuţie a bacteriei poate induce rezultate fals negative care să explice incidenţa mai scăzută a infecţiei în ulcerul gastric faţă de ulcerul duodenal. În majoritatea cercetărilor, când se urmăreşte incidenţa infecţiei, biopsia pentru examenul bacteriologic se prelevează numai din antru. Adoptând această atitudine, incidenţa infecţiei antrale variază în limite destul de largi, 57–85% (Tabelul IL)

Tabelul IL

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în mucoasa antrală la bolnavii cu ulcer gastric

Autori	Incidenţă (%)	Tehnică de diagnostic
Hirschl, 1987 (77)	78	examenul histologic + cultură
Blanco şi colab., 1988 (175)	81	examenul histologic + cultură
Jianu şi colab., 1987 (256)	85,7	examenul histologic + cultură
Andreica şi colab., 1990 (15)	72,8	examenul histologic
Boixeda şi colab., 1991 (260)	75	RUT
Blaser, 1987 (310)	65	examenul histologic
Graham, 1989 (301)	75–80	examenul histologic + cultură
Niemela şi colab., 1987 (325)	57,5	examenul histologic + cultură

Cu mare probabilitate printre cazurile declarate negative există bolnavi purtători ai bacteriei Helicobacter pylori, dar nediagnosticaţi.

Şi în cazul ulcerului gastric, Helicobacter pylori imprimă bolii câteva particularităţi descrise pe larg la capitolul „Ulcerul duodenal". Ceea ce deosebeşte ulcerul gastric cu Helicobacter pylori pozitiv de ulcerul duodenal cu Helicobacter pylori pozitiv, este dimensiunea leziunii. În cercetările noastre am observat că diametrul ulcerului duodenal cu Helicobacter pylori pozitiv, nu diferă de cel cu Helicobacter pylori negativ (0,90 ± 0,33 cm, respectiv 0,80 ± 0,21 cm). În ulcerul gastric cu Helicobacter pylori, diametrul leziunii este semnificativ mai mare decât în cazurile cu bacteria absentă (2,03 ± 0,99 cm, respectiv 1,26 ± 0,71 cm). Prezenţa bacteriei în imediata vecinătate a leziunii ar putea explica dimensiunea crescută a ulcerului.

Ulcerul gigant descris şi ca ulcer refractar, interesează persoanele în vârstă şi este tratabil dacă la antisecretorii se adaugă şi antibacteriene.

Patogeneza ulcerului gastric nu trebuie interpretată prin prisma modificărilor funcţionale şi morfologice induse numai de Helicobacter pylori. Boala este mult mai complexă. Infecţia cu Helicobacter pylori nu poate explica toate aspectele patogenetice ce concură la dezvoltarea leziunii ulceroase. Fiecare pacient are o anumită „constelaţie" de factori ce individualizează boala. Fiecare pacient cu ulcerul său, concept ce justifică atitudinea de principiu în medicină „nu tratăm boala, ci bolnavul", cu toată complexitatea lui.

Privind fig. 37, putem înţelege mai bine locul şi rolul Helicobacter pylori în patogeneza ulcerului gastric.

3. DUODENITA – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

Dispepsia non-ulceroasă are ca substrat mai frecvent gastrita, apoi duodenita sau asocierea celor două entităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Duodenita peptică se defineşte ca inflamaţia mucoasei duodenale de obicei bulbare, ceea ce justifică folosirea şi a termenului de *bulbită*.

Histologic se caracterizează prin infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile şi mononucleare. Ulcerul duodenal se dezvoltă în toate cazurile pe zone cu mucoasa duodenală inflamată (duodenită). Există posibilitatea ca duodenita să evolueze ca entitate de sine stătătoare, fără a se asocia cu ulcerul duodenal, într-o manieră similară cu gastrita. Majoritatea cercetătorilor consideră duodenita ca o etapă evolutivă a ulcerului duodenal (entitate în cadrul bolii peptice). În acest capitol se vor dezvolta aspecte ale duodenitei nespecifice şi neasociată cu ulcerul duodenal.

Duodenita peptică activă se asociază cu metaplazia gastrică în duoden. Transformarea metaplazică a epiteliului duodenal este condiţionată congenital, dar mai frecvent de factori dobândiţi. Ph-ul acid intraduodenal este factorul determinant. Metaplazia gastrică lipseşte la pacienţii cu gastrită atrofică, dar este extinsă în sindromul Zollinger-Ellison. Reprezintă un mijloc de adaptare la agresiunea acidă. Este dispusă peteşial şi interesează 5–20% din suprafaţa duodenului. Este rară la copii, aproximativ 5%, dar frecventă la adulţi, până la 64% din persoanele sănătoase. Incidenţa scăzută la copii exclude originea congenitală.

Duodenita se dezvoltă când epiteliul metaplazic este colonizat cu Helicobacter pylori – gastrită în duoden (gastrită duodenală).

Incidenţa populării duodenului cu Helicobacter pylori variază în limite largi (Tabelul L).

Tabelul L

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în duodenita nespecifică

Autori	Incidenţă (%)	Tehnica de diagnostic
Bovero şi colab., 1991 (327)	12,1	testul ureazei + cultură
Fesche şi colab., 1991 (328)	24	testul ureazei + cultură
Bonamico şi colab., 1991 (329)	44	testul ureazei + cultură
Ierard şi colab., 1991 (330)	72,7	examen histologic
Johnson şi colab., 1986 (cit. 326)	92	examen histologic
Wyatt şi colab., 1987 (cit. 326)	52	examen histologic
Caselli şi colab., 1988 (cit. 326)	31	examen histologic

Fenomenul are două explicaţii: a) metaplazia gastrică este peteşială, iar prin prevalarea unui singur fragment bioptic pot apare rezultate fals negative; b) Helicobacter pylori este mai rar în duoden şi adesea ia forma cocoidă greu de identificat histologic.

Incidenţa duodenitei peptice nespecifice interesează 73% din bolnavii cu manifestări dispeptice neulceroase (adulţi) şi 64% copii (328, 329).

Histologic se descriu 3 entităţi: a) duodenită superficială; b) duodenită interstiţială; c) duodenită atrofică (327). Stigmatul activităţii procesului inflamator este dat de prezenţa infiltratului cu polimorfonucleare neutrofile (327).

Diagnosticul duodenitei peptice nespecifice Helicobacter pylori pozitivă reclamă îndeplinirea următoarelor criterii: a) imaginea endoscopică (hiperemia, friabilitatea mucoasei, edem, eroziuni), ce sugerează procesul inflamator; b) prezenţa infiltratului inflamator (acut sau cronic); c) identificarea Helicobacter pylori; d) excluderea altor cauze (paraziţi, medicamente, antiinflamatoare, alcool etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția duodenitei este marcată de: a) factori endogeni (hipersecreția de acid clorhidric și pepsinogen, starea dissecretorie); b) exogeni (bacteria Helicobacter pylori, medicamente, alcool etc.). După eradicarea infecției, procesul inflamator retrocedează progresiv. Zonele de metaplazie gastrică se mențin cu excepția cazurilor cu aclorhidrie (mai ales după vagotomie). Reinfecția cu Helicobacter pylori este o posibilitate, precedată de colonizarea stomacului. La bolnavii cu markeri ai ulcerului duodenal, duodenita poate „vira" spre boala ulceroasă.

Tratamentul duodenitei presupune identificarea tuturor factorilor implicați în patogeneza bolii. Eradicarea infecției constituie obiectivul principal.

Scanned with OKEN Scanner

XIII. LEZIUNILE MALIGNE ALE STOMACULUI RELAȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Cu toate progresele pe care medicina contemporană le-a cunoscut în ultimele decade, cancerul gastric (neoplazia în general) rămâne încă un „teren alunecos", în care ipotezele se succed cu rapiditate, dar morbiditatea și mortalitatea prin această boală rămân încă „martori" severi ai neputinței noastre. Totuși cercetările din ultimii ani, au adus în dezbatere concepții patogenetice care au permis inițierea unor măsuri profilactice.

În perioada anilor 1930, în S.U.A., principala cauză de deces era cancerul gastric. În ultimii 50 de ani incidența cancerului gastric din S.U.A și Europa de Vest, a scăzut semnificativ (331, 332). Aceste rezultate au fost considerate de cei mai optimiști un mare triumf, uitând că în America Latină și Asia incidența se menține încă ridicată.

Cancerul gastric nu este o entitate omogenă. În funcție de structura histologică, localizare și leziunile premergătoare, s-au descris mai multe tipuri.

Cancerul gastric difuz (infiltrativ) are o incidență de aproximativ 15% (331). Leziunea (leziunile) premergătoare nu este cunoscută.

Cancerul gastric de tip intestinal, denumit și tipul endemic, are ca precursori gastrita atrofică multifocală. Este condiționat preponderent de factorii de mediu. Deoarece incidența acestui tip de cancer diferă de la o regiune la alta, s-a ajuns la concluzia că factorii de mediu au rol preponderent față de terenul genetic. Incidența este de peste 74,3% (331).

Cancerul gastric asociat cu anemia Biermer este precedat de gastrita cronică atrofică tip A.

Cancerul gastric dezvoltat pe stomacul operat (pentru afecțiuni benigne) apare după 15–20 de ani de la intervenția chirurgicală. Refluxul intestino (duodenal) gastric induce gastrita de reflux, care în evoluție ia o formă particulară – gastrita chistică polipoasă. Ultima reprezintă precursoarea leziunii maligne.

Cancerul din zona joncțiunii gastro-esofagiene se dezvoltă din glandele gastrice cardiale sau din epiteliul Barrett. Metaplazia epiteliului pavimentos stratificat al esofagului în epiteliul de tip cilindric reprezintă precursoarea cancerului din esofagul inferior.

Limfomul gastric non-Hodgkinian reprezintă o altă leziune malignă a stomacului. Este mai rară, aproximativ 5,9% din totalul neoplaziilor gastrice (331).

Cercetările privind etiopatogeneza cancerului gastric au avut (și încă mai au) ca obiectiv principal identificarea factorilor de risc. Până în 1983 s-a considerat că anumite ingrediente din alimente sunt responsabile de inițierea procesului neoplazic. În acest sens s-au adus argumente pentru nitriți și sare (331–333). Odată cu descoperirea Helicobacter pylori, în cancerogeneza gastrică a apărut o nouă ipoteză patogenetică. Bacteria este considerată ca veriga inițială ce declanșează un lanț patogenetic complex ce are ca leziune finală cancerul gastric (331, 332).

1. LEZIUNILE PRECANCEROASE ALE STOMACULUI

În prezent se știe că modificările în epiteliul gastric, inițial necanceroase, preced cu mulți ani leziunea finală – cancerul gastric.

Gastrita cronică atrofică, consecința infecției cronice cu Helicobacter pylori sau a altor factori (alimentari, medicamentoși, imuni etc.) este considerată leziune precanceroasă. Eticheta precanceroasă vrea să sublinieze potențialul ca în timp, pe fondul procesului

inflamator cronic, să se dezvolte cancerul gastric. Gastrita cronică atrofică nu presupune însă dezvoltarea obligatorie a cancerului gastric.

Leziunea ce precede atrofia glandelor gastrice este gastrita cronică superficială, indusă de factori iritanţi (sarea, alcoolul, antiinflamatoarele etc.). Cercetările ultimilor ani confirmă însă Helicobacter pylori ca factor determinant în patogeneza gastritei cronice superficiale la peste 80% din pacienţi. Leziunile superficiale sunt reversibile dacă se suprimă factorii iniţiatori. Gastrita cronică superficială nu reprezintă un risc cancerigen în sine, decât prin evoluţia spre atrofie. Expresia antigenului fetal (antigen carcinoembrionar) este un proces ce se dezvoltă progresiv odată cu leziunile gastritice. (Tabelul LI).

Gastrita cronică atrofică este o entitate ce acoperă un spectru morfologic larg. La tineri apare la nivelul unghiului gastric sub formă focală (peteşială), ce confluează şi se extinde de la antru spre corpul gastric. Distribuţia peteşială (iniţial) reflectă modul de colonizare gastrică cu Helicobacter pylori. Analizată din perspectiva frecvenţei antigenului carcinoembrionar (Tabelul LI), gastrita cronică atrofică reprezintă o leziune precanceroasă ce necesită dispensarizarea.

Tabelul LI

Dinamica antigenului carcino-embrionar în leziunile gastrice (333)

Leziunea gastrică	Antigenul carcino-embrionar	
	Nr. pozitivi/total bolnavi	% pozitivi
Gastrita cronică superficială	1/10	10
Gastrita cronică atrofică	3/8	38
Metaplazia intestinală	6/12	50
Displazia	12/14	86

Din rezultatele cercetărilor efectuate în mai multe ţări, rezultă că gastrita cronică atrofică se asociază frecvent cu Helicobacter pylori (Tabelul LII). În acest sens este concludentă sinteza efectuată de Correa şi Ruiz (1989) (334).

Tabelul LII

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în gastrita cronică atrofică (334)

Autori	Nr. de bolnavi	Helicobacter pylori + (%)
Fioca şi colab., 1987	38	89,5
Le Bodic şi colab., 1987	12	75
Barbosa şi colab., 1988	7	71,4
Booth şi colab., 1986	34	70,6
Menghe şi colab., 1987	31	67,7
Andersen şi colab., 1987	17	64,7
Price şi colab., 1987	13	61,5
Jones şi colab., 1986	17	52,9
Chen şi colab., 1986	30	46,7
Sethi şi colab., 1987	23	43,5

Scanned with OKEN Scanner

În cercetările noastre, incidența infecției cu Helicobacter pylori a fost găsită la 50% din bolnavii cu gastrită cronică atrofică.

Elementul funcțional ce caracterizează gastrita cronică atrofică este aclorhidria. Într-un studiu efectuat de noi am constatat că la bolnavii cu aclorhidrie în cadrul gastritei cronice atrofice, frecvența populării stomacului cu alte microorganisme decât Helicobacter pylori este de 100% (20). În 70% din cazuri este floră de tip intestinal, iar în 30% de tip buco-faringian (20). Helicobacter pylori pare în acest fel „deschizător de drum" pentru popularea stomacului cu floră bacteriană intestinală și buco-faringiană.

Bacteriile intestinale (exemplu: E. coli) posedă un echipament enzimatic de tip nitrat-reductază ce le oferă posibilitatea de a transforma nitrații în nitriți. Ultimii sunt substanțe active ce reacționează cu aminele alimentare, reacție din care rezultă nitrozamine (20, 333). O parte din nitriți ajung în stomac odată cu deglutiția salivei. Prin studii experimentale s-a dovedit că nitrozaminele au acțiune cancerigenă pe stomac. La bolnavii cu gastrită cronică atrofică, nitriții din sucul gastric sunt în concentrație semnificativ crescută față de persoanele sănătoase: 477,7 ±166,0 $\mu g\%$, respectiv 81,0±26,3 $\mu g\%$ (20).

Gastrita cronică atrofică este diagnosticată cu o prevalență mai mare la grupurile populaționale cu risc crescut pentru cancerul gastric. În două studii recent efectuate, într-o comunitate cu risc mare de cancer gastric și una cu risc scăzut (Colombia 100/100.000/an și New Orleans – populația de culoare 20/100.000/an) prevalența gastritei cronice atrofice este în prima comunitate de 97%, iar în a doua de 68% (334).

Histologic s-au descris două tipuri de cancer gastric: a) tipul difuz, care statistic nu se asociază cu gastrita cronică atrofică; b) tipul intestinal, ce se corelează cu gastrita cronică atrofică și metaplazia intestinală (333).

1.1.Metaplazia intestinală

Metaplazia intestinală este o leziune precanceroasă descrisă încă din 1883 de Kupffer (188). (Fig. 38). În bolile stomacului, incidența este variabilă: cancerul gastric 71–90%, ulcerul gastric 39%, gastrita cronică atrofică 24%, gastrita de reflux 40%, persoanele sănătoase 3% (188). Dacă în zonele cu risc scăzut de cancer metaplazia intestinală interesează 10% din populație, în zonele cu risc crescut ajunge la 24–28%.

În cercetările noastre, metaplazia intestinală a fost diagnosticată la 9,8% din bolnavii cu gastrită de diferite grade, predominând în gastrita cronică atrofică, unde ajunge la un procent de 24%.

Metaplazia intestinală este asociată gastritei cronice atrofice și reprezintă o etapă intermediară spre neoplazie, precedând displazia epitelială.

Histologic și funcțional, metaplazia intestinală se clasifică în: completă (tipul I) și incompletă (tipul II). La persoanele sănătoase, mucoasa gastrică secretă glicoproteine neutre și cantități nesemnificative de glicoproteine acide. Celulele din zona de metaplazie intestinală secretă glicoproteine acide. În metaplazia completă se produc sialomucine, iar în cea incompletă sulfumucine. Termenul de completă și incompletă reflectă și conținutul în enzime intestinale. În cazul metaplaziei complete, prin studii histo-chimice s-a observat prezența tuturor enzimelor din intestin. Metaplazia incompletă se caracterizează prin prezența numai a unor enzime intestinale. Sialomucinele sunt produse de epiteliul de tip intestin subțire, iar sulfomucinele de epiteliul colonic (333). Metaplazia de tip colonic pare a fi mai aproape de displazie. Riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric în zonele cu metaplazie intestinală derivă și din frecvența mare a antigenului carcino-embrionar (Tabelul LI).

Metaplazia intestinală incompletă poate fi clasificată în: sulfomucin negativă (tip II A) și sulfomucin pozitivă (tip II B). În literatura de specialitate mai circulă o clasificare: a) metaplazie intestinală tip I (completă); b) metaplazie intestinală tip II (incompletă); c) metaplazie intestinală tip III (tot incompletă). În această clasificare tipul II este sinonim

cu II A, iar tipul III identic cu II B. Prezența metaplaziei intestinale în jurul cancerului gastric de tip intestinal reprezintă dovada relației dintre cele două leziuni sau succesiunea lor. Incidența metaplaziei crește cu vârsta. După vârsta de 45 de ani, metaplazia a fost diagnosticată la 90% din bolnavii cu manifestări dispeptice și numai la 10% înainte de această vârstă. Tipul I este mai frecvent în leziunile benigne ale stomacului, iar tipul II în cancerul gastric.

Pentru susținerea rolului de leziune precanceroasă a metaplaziei intestinale, se aduc următoarele argumente: a) creșterea incidenței cu vârsta; b) dezvoltarea cancerului gastric în zonele cu epiteliu metaplazic; c) frecvența înaltă a metaplaziei în țările cu incidență crescută a cancerului gastric.

Cercetările din ultimii ani dezbat rolul Helicobacter pylori în dezvoltarea metaplaziei intestinale.

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu metaplazie intestinală se întinde pe o scară de la 9–92%. Pe aceeași scară se află și ipotezele privind relația metaplaziei intestinale cu Helicobacter pylori. În studiul nostru am constatat că Helicobacter pylori se asociază cu metaplazia intestinală în 59,6% din cazuri (615). Variațiile mari ale incidenței infecției cu Helicobacter pylori în metaplazia intestinală au cel puțin 2 explicații: a) metoda de diagnostic utilizată; b) metaplazia intestinală creează condiții de mediu „ostile“ bacteriei Helicobacter pylori. Cercetătorii care pentru diagnosticul infecției au utilizat teste serologice, raportează procente mari, în jur de 80–90%. Prezența anticorpilor anti-Helicobacter pylori reflectă 2 posibilități: infecția activă sau infecția preexistentă. Titrul anticorpilor se menține ridicat, chiar dacă bacteria a fost eradicată. Distribuția peteșială a bacteriei face ca sensibilitatea metodelor histologice de diagnostic să fie mai scăzută. Prin dezvoltarea și extinderea metaplaziei intestinale, incidența infecției scade în mod real. Plastic exprimat, după apariția metaplaziei, bacteria este obligată să-și „părăsească domiciliul natural“ – stomacul, lăsând în urmă stigmatul său umoral – anticorpii din clasa IgG, iar în stomac leziunea precanceroasă: „unde este metaplazie intestinală – cândva a existat și Helicobacter pylori“.

1.2. Displazia epitelială

Displazia este o stare patologică situată între hiperplazie și neoplazie. Este o leziune precanceroasă caracterizată prin 3 tipuri de modificări histologice: atipii celulare, diferențierea anormală și dezorganizarea arhitecturii mucoasei gastrice. În funcție de severitatea leziunilor se descriu 3 grade: gradul I (minoră), gradul II (moderată), gradul III (severă). Displazia de gradul I și II poate fi reversibilă. Forma severă evoluează de obicei spre cancer. Antigenul carcino-embrionar este prezent la peste 80 % din bolnavii cu displazie (Tabelul LI).

Incidența infecției cu Helicobacter pylori este de 73,3–100 % (15, 334).

Relația displaziei cu Helicobacter pylori pare verosimilă dacă se are în vedere faptul că bacteria este localizată preponderent în zona foveolelor, unde are loc multiplicarea și diferențierea celulară.

După tratamentul cu săruri de bismut și eradicarea infecției s-a observat o reducere semnificativă a atipiilor celulare. Aceste rezultate sugerează implicarea bacteriei Helicobacter pylori în etiopatogeneza displaziei și posibilitatea reversibilității leziunilor (gradul I și II) prin tratamentul antibacterian.

2. CANCERUL GASTRIC

Majoritatea studiilor epidemiologice demonstrează asocierea infecției cu Helicobacter pylori în cancerul gastric. Deoarece incidența cancerului gastric variază de la o generație

Scanned with OKEN Scanner

la alta, sau în funcţie de zonele geografice, ipoteza factorilor de mediu nu poate fi exclusă. Până recent cercetările privind etiopatogeneza cancerului gastric erau convergente pe regimul alimentar. Descoperirea Helicobacter pylori în procesele inflamatorii cronice ale stomacului, a determinat (cel puţin pe moment) reorientarea cercetărilor în direcţia rolului jucat de bacterie în cancerogeneză.

Pentru a se verifica posibila asociaţie între Helicobacter pylori şi cancer, s-a studiat incidenţa infecţiei la copiii din zone cu frecvenţă mare a cancerului gastric. Sub vârsta de 5 ani, incidenţa infecţiai a fost de 51%, şi numai 22% în zonele cu risc scăzut (335). În baza acestor rezultate se sugerează că infecţia cronică (din copilărie) poate fi responsabilă de incidenţa crescută a cancerului gastric. Rolul inflamaţiei cronice din cancerogeneză a fost dovedit şi în alte localizări: cancerul vezicii biliare, cancerul de colon dezvoltat după rectocolită hemoragică etc.

Helicobacter pylori este un factor de risc pentru dezvoltarea atât a cancerului de tip intestinal cât şi a celui de tip difuz (331). Bacteria se asociază celor 2 tipuri histologice în 82,7%, respectiv 89,2% din cazuri (331). Helicobacter pylori nu se asociază cu neoplasmul joncţiunii gastro-esofagiene. Implicarea Helicobacter pylori în cancerogeneză pare a fi corelată cu sexul şi rasa. Este un factor de risc mai frecvent la femei şi la rasa neagră (331).

Toate cercetările actuale demonstrează ca bacteria este implicată ca factor de risc în cancerul gastric localizat la corp şi antru şi nu are rol patogenetic în cancerul joncţiunii gastro-esofagiene (331).

Intervalul de dezvoltare a cancerului gastric de la diagnosticul infecţiei a fost în medie de 13 ± 5 ani (332).

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în cancerul gastric este raportată în procente ce variază între 19 – 80% (Tabelul LIII). Cercetări mai recente demonstrează că infecţia cu Helicobacter pylori interesează până la 96% din bolnavii cu cancer gastric (332). În studiile noastre, incidenţa infecţiei a fost la 50% din bolnavi (15). Variabilitatea mare a incidenţei se explică prin diversitatea mare a tehnicilor folosite pentru diagnostic. În general, prin testul ELISA se obţin procente mai ridicate.

Tabelul LIII

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în cancerul gastric (334)

Autorii	Nr. bolnavi	Helicobacter pylori + (%)	Metoda de diagnostic
Cheng şi colab., 1987	19	73,7	ELISA
Marshall şi colab., 1985	5	80,0	examen histologic + cultură
Cortes şi colab., 1987	14	71,0	examen histologic
Gilman şi colab., 1987	20	65,0	examen histologic
Lambert şi colab., 1985	24	62,5	examen histologic
Rathbone şi Wyatt, 1988	52	46,1	examen histologic
Von Wolffen şi colab., 1988	13	40,0	examen histologic + cultură
Jiang şi colab., 1987	28	25,0	examen histologic + cultură
Feng şi Wang, 1988	19	21,0	examen histologic
Rolanson şi colab., 1984	?	19,0	examen histologic

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul intim de acţiune al bacteriei este sugerat de mai multe cercetări (331, 332, 335, 336).

Concentraţia acidului ascorbic din sucul gastric este de 16,7 ± 1,86 mg/l la bolnavii infectaţi şi de 38,4 ± 3,2 mg/l la persoanele neinfectate cu Helicobacter pylori (336). Acidul ascorbic este un puternic antioxidant, important în prevenirea cancerului gastric. Nu se cunosc toţi factorii ce reglează concentraţia sa din lumenul gastric. Helicobacter pylori poate dezechilibra mecanismele antioxidante de apărare şi astfel să se valideze efectele cancerigene ale altor substanţe. Se discută şi alte mecanisme posibile: a) turn-over-ul rapid al celulelor epiteliului gastric infectat cu Helicobacter pylori; b) leziunile produse la nivelul ADN; c) creşterea susceptibilităţii mucoasei gastrice la mutagene exo sau endogene; d) produşii rezultaţi din inflamaţie (superoxidul, peroxidul de hidrogen, hidroxilul) interacţionează cu celula epitelială în care induc mutaţii şi transformarea malignă. Prin cercetările din ultimii 2—3 ani s-a observat că rata multiplicării celulelor epiteliului gastric din corp şi antru se corelează cu severitatea gastritei (382). Helicobacter pylori reprezintă un stimul al proliferării celulelor epiteliale numai din antru (382). Din capitolele anterioare rezultă că bacteria este localizată preferenţial în antru. În acest fel s-ar putea explica incidenţa crescută a cancerului antral.

Se ştie de mai mulţi ani că sodiul este un factor de risc pentru cancerul gastric. Prin introducerea refrigerării ca mijloc de conservare a preparatelor din carne, aportul de sodiu s-a redus şi a scăzut incidenţa cancerului gastric. Într-o cercetare recentă se dovedeşte că sodiul creşte rata proliferării celulelor epiteliului gastric din antru dar numai în prezenţa bacteriei Helicobacter pylori (383). Fenomenul nu este constatat şi în mucoasa din corpul gastric. Există probabil o diferenţă biologică a mucoasei din cele două regiuni ale stomacului. Aceste rezultate sugerează interacţiunea sodiu-Helicobacter pylori (sinergism?) în cancerogeneza gastrică. Este clar că bacteria nu poate explica singură patogeneza cancerului gastric. Pentru apariţia leziunii maligne sunt necesari şi alţi factori. În America de Nord, 50% din populaţie este infectată cu Helicobacter pylori. Dacă ar exista o corelaţie directă între bacterie şi cancer, consecinţele ar fi dezastruoase. Succesiunea leziunilor gastrice ar putea fi: Gastrită cronică superficială → Gastrită cronică atrofică → Metaplazie intestinală → Displazie → CANCER GASTRIC. Aceste evenimente se desfăşoară pe parcursul a mai multor ani. Helicobacter pylori iniţiază cascada de leziuni ale mucoasei gastrice ce au ca finalitate transformarea malignă. Deşi este „iniţiatorul" leziunilor amintite, Helicobacter pylori se regăseşte în fiecare etapă de evoluţie, inclusiv asociată cancerului.

Argumentele prezentate anterior permit formularea a 4 concluzii: a) Helicobacter pylori este un factor de risc pentru cancerul gastric; b) grupurile populaţionale cu risc necesită examen screening pentru Helicobacter pylori; c) bolnavii cu metaplazie intestinală se identifică ca un grup cu risc maxim în dezvoltarea cancerului gastric; d) evidenţierea bacteriei trebuie să fie succedată de iniţierea unui tratament cu antibacteriene pentru eradicarea infecţiei.

Grupul de specialişti care au propus clasificarea Sydney a gastritelor a sintetizat şi mecanismul prin care Helicobacter pylori poate declanşa verigile patogenetice care conduc la principalele afecţiuni ale stomacului şi duodenului: gastrită, ulcer gastric, ulcer duodenal, cancer gastric (Fig. 39). Din această prezentare ar rezulta că Helicobacter pylori este numitorul comun pentru toate suferinţele gastrice şi duodenale enumerate. În realitate, fiecare din ele are patogeneză proprie, ce permite individualizarea tratamentului şi a măsurilor de profilaxie.

Scanned with OKEN Scanner

3. LIMFOMUL GASTRIC

Limfomul gastric primar non-Hodkin derivă din țesutul limfoid al mucoasei gastrice (Mucosa Associated Lymphoid Tissue = MALT). Numeroase cercetări recente constată asocierea dintre Helicobacter pylori și limfomul gastric primar (376–378). La „VIth Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter Pylori" Brussel, 21–25 Septembrie 1993, s-au adus argumente convingătoare privind asocierea dintre Helicobacter pylori și limfomul gastric.

Incidența infecției cu Helicobacter pylori la bolnavii cu limfom gastric primar este de 92–100% (378, 379).

Mecanismul intim prin care bacteria intervine în geneza acestei afecțiuni maligne nu este pe deplin elucidat. În mucoasa gastrică normală există numai câteva limfocite T localizate între celulele epiteliale. La 50% din bolnavii cu gastrită cronică Helicobacter pylori pozitivă, în mucoasa gastrică există un infiltrat limfocitar structurat în formațiuni limfoide (similare cu plăcile Peyer din intestin) cunoscute sub denumirea de agregate limfocitare și foliculi limfoizi (378). Această reacție limfoidă lipsește în celelalte tipuri de gastrită (alcoolică, de reflux, medicamentoasă etc.). După eradicarea infecției cu Helicobacter pylori formațiunile limfoide din mucoasa gastrică dispar treptat.

Mecanismul ipotetic prin care Helicobacter pylori intervine în patogeneza limfomului gastric pare a fi următorul: a) inflamația cronică ca răspuns la infecția cu Helicobacter pylori conduce la proliferarea celulelor B și formarea de agregate sau foliculi limfoizi; b) este posibilă participarea unor factori mutageni care să grăbească ecoluția spre malignizare.

4. SINDROMUL BARRETT – RELAȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Termenul de esofag Barrett reflectă transformarea metaplazică a epiteliului pavimentos stratificat din esofagul distal în epiteliu de tip cilindric.

Histologic, epiteliul de tip Barrett se caracterizează printr-o heterogenitate celulară incluzând: celule mucoase, celule goblet, zimogene, parietale și neuroendocrine. În acest mozaic predomină 3 tipuri de celule: celulele de tip gastric, din aria oxintică (metaplazie gastrică); epiteliu similar cu cel din zona cardială a stomacului; epiteliu de tip intestinal (metaplazie intestinală).

Helicobacter pylori se dezvoltă numai în epiteliul de tip gastric. În puținele studii dedicate infecției cu Helicobacter pylori pe esofagul Barrett, incidența este raportată ca variind între 19–52% (337, 338). Într-un studiu mai recent, pe 72 de pacienți, cu vârsta între 20–91 de ani, Helicobacter pylori a fost ientificat în esofag la 65,3% din care 66,6% prezentau și esofagită. Helicobacter pylori este mai frecvent la persoanele tinere. Bacteria este dispusă peteșial. Nu s-a evidențiat în epitelul scuamos sau la limita dintre metaplazic și esofagian.

Se presupune că Helicobacter pylori migrează din stomac în esofag, numai când aici sunt create condiții favorabile de multiplicare (336).

Tabloul clinic al esofagului Barrett infectat cu Helicobacter pylori are o trăsătură particulară – rezistența la tratamentul cu prokinetice și antisecretorii. Manifestările clinice sunt cele ale esofagitei de reflux: durerea retrosternală și arsura, regurgitări acide, disfagie.

Endoscopic nu se constată leziuni patognomonice esofagului Barrett infectat.

Histogic apare infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile, dar într-un procent mult mai redus decât în gastrită.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţie: Esofagul Barrett este o stare precanceroasă. Nu se ştie încă în ce măsură prezenţa bacteriei grăbeşte evoluţia spre neoplazie. Adenocarcinomul esofagian a fost diagnosticat concomitent cu infecţia în 4% din cazuri (337). În aceste cazuri bacteria a fost prezentă în esofagul Barrett, dar la distanţă de adenocarcinom (337). Dacă informaţiile privind relaţia cancerului gastric cu Helicobacter pylori sunt extrapolate la esofagul Barrett, atunci teoretic ar fi de aşteptat ca bacteria să reprezinte un factor de risc pentru neoplasmul esofagian. Deşi epiteliul metaplazic din esofag este considerat o stare preneoplazică, numai 10–15% evoluează spre adenocarcinom (188). Probabil „candidaţii" pentru neoplazie sunt cei infectaţi cu Helicobacter pylori.

5. DIVERTICULUL MECKEL – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

Mucoasa gastrică heterotopică este frecvent diagnosticată în diverticulul Meckel unde poate fi asociată cu ulceraţii peptice. Nu în toate cazurile, diverticulul Meckel este căptuşit cu epiteliu de tip gastric. Din 228 de pacienţi operaţi pentru diverticulită, – diverticulul fiind diagnosticat cu ocazia altor intervenţii pe abdomen – epiteliul de tip gastric a fost găsit numai la 65 (28%) (339). Diverticulul poate fi simptomatic sau este diagnosticat incidental. Într-un alt studiu, din 69 bolnavi, diverticulul a fost simptomatic la 46 (66%), iar la 23 (33%) s-a găsit cu ocazia unor intervenţii chirurgicale în abdomen. Diverticulul devine simptomatic prin: diverticulită, ulcer, perforaţie, tumori carcinoide, leiomiom şi boala Crohn (46).

În 1988, Pambianco şi colaboratorii (cit. de 339) raportează pentru prima dată prezenţa Helicobacter pylori la distanţă de stomac şi duoden, dar în tubul digestiv, în rect, pe mucoasa gastrică ectopică.

În diverticulul Meckel cu mucoasă gastrică, Helicobacter pylori a fost găsit cu o frecvenţă de 10–30% (46, 339).

Inflamaţia de tip activ sau cronic (gastrita pe mucoasa diverticulară) interesează 2–61% din bolnavii cu diverticulul Meckel simptomatic (46, 339). Ulcerul diverticular se asociază la 38% din pacienţi (46).

Tabloul clinic se traduce prin dureri abdominale, uneori colicative, greţuri, vărsături, ocluzie intestinală. Prin perforaţia ulcerului diverticular se dezvoltă simptomatologia abdomenului acut chirurgical (46, 339). Devin simptomatici mai frecvent diverticulii căptuşiţi cu mucoasă gastrică.

Semnificaţia infecţiei cu Helicobacter pylori a diverticulului Meckel. Colonizarea cu Helicobacter pylori a mucoasei diverticulare explică cel puţin 3 fenomene: a) dezvoltarea bacteriei şi în alte condiţii decât cele gastrice; b) posibilitatea transmiterii fecal-orale; c) este (poate) principala cauză a diverticulitei ce face ca diverticulul să devină simptomatic.

6. DISPEPSIA NON-ULCEROASĂ – RELAŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

Dispepsia non-ulceroasă reprezintă un cadru nosologic heterogen. În prezent nu există o unitate de păreri privind definiţia şi etiopatogeneza. Criteriile de încadrare a unui bolnav în sindromul dispepsiei non-ulceroase diferă de la o ţară la alta, în funcţie de experienţa medicului. În 1988, un grup internaţional de specialişti au definit dispepsia non-ulceroasă ca un complex de manifestări clinice ce reuneşte simptomele: durere epigastrică sau retrosternală, greţuri, vărsături, arsuri epigastrice şi alte simptome ce reflectă suferinţa

Scanned with OKEN Scanner

tubului digestiv superior, manifestări ce durează mai mult de 4 săptămâni şi nu sunt în relaţie cu boli organice (340). Durerea cronică sau recurentă în etajul abdominal superior, cu sau fără greţuri, reprezintă o altă definiţie a dispepsiei non-ulceroase. Examenul radiologic şi endoscopic negativ sunt criterii necesare şi obligatorii pentru diagnosticul de dispepsie non-ulceroasă. Prin explorări gastroenterologice de fineţe (pH-metrie/24 ore, evacuare gastrică prin metode scintigrafice, manometrie eso-gastrică etc.) s-a observat că în multe situaţii dispepsia non-ulceroasă are ca substrat tulburări de motilitate: reflux gastro-esofagian, stază gastrică şi duodenală, reflux duodeno-gastric.

Dispepsia non-ulceroasă esenţială se defineşte prin acelaşi complex de simptome ce durează mai mult de 4 săptămâni, în absenţa ulcerului, esofagitei şi a altor boli gastro-intestinale confirmate prin examen endoscopic. Pe măsură ce s-au identificat noi entităţi, sindromul dispepsiei non-ulceroase include un număr din ce în ce mai mic de bolnavi.

În Anglia, incidenţa dispepsiei ce rezultă din consultaţiile de ambulator este de aproximativ 1%/an, iar în Suedia, 31% din consultaţiile gastro-enterologice sunt pentru dispepsie non-ulceroasă (341).

Prin descoperirea Helicobacter pylori s-au schimbat concepţiile etiopatogenetice şi terapeutice nu numai în ulcer, dar şi în dispepsia non-ulceroasă. Astăzi Helicobacter pylori este considerată cauza principală a dispepsiei non-ulceroase esenţiale, deşi incidenţa infecţiei variază în limite largi (Tabelul LIV)

Tabelul LIV

Incidenţa infecţiei cu Helicobacter pylori în dispepsia non-ulceroasă

Autori	Nr. de bolnavi	Helicobacter pylori + (%)
Petrolani şi colab., 1991 (342)	174	61,5
Rauws şi colab., 1988 (343)	240	70,0
Gutlerrez şi colab., 1989 (344)	34	79,0
Lambert şi colab., 1987 (347)	82	61,0
Blomberg şi colab., 1987 (345)	103	45,0

La persoanele tinere cu dispepsie non-ulceroasă, prevalenţa infecţiei cu Helicobacter pylori este mai mare: 20 – 29 ani = 67%; 30 – 39 ani = 62%; 40 – 49 ani = 61% (346).

Manifestările dispeptice apar frecvent şi la bolnavii trataţi cronic ci antiinflamatoare non-steroidiene. S-a observat că severitatea simptomelor se corelează nu numai cu doza de antiinflamatoare, dar şi cu Helicobacter pylori (341).

Tabloul clinic al dispepsiei non-ulceroase Helicobacter pylori pozitivă este polimorf: distensie abdominală – 88% din cazuri, greţuri – 57%, vărsături – 18%, regurgitări acide – 63%, durere epigastrică agravată după alimentaţie – 63 %, meteorism – 63%, diaree – 24% şi constipaţie – 22%. Există şi unele particularităţi simptomatice. Arsura epigastrică este mai frecventă în dispepsia non-ulceroasă Helicobacter pylori pozitivă, 40% respectiv 19% în cazurile Helicobacter pylori negative (342).

Substratul histologic al dispepsiei non-ulceroase este reprezentat de infiltratul inflamator activ sau cronic care poate induce şi tulburările de motilitate (staza gastrică, refluxul duodeno-gastric şi gastro-esofagian etc.). Procesul inflamator se extinde şi la duoden, realizând astfel tabloul unei gastro-duodenite. Gastrita este asociată în 97% din cazuri cu dispepsia non-ulceroasă şi Helicobacter pylori pozitivă (341, 342).

Scanned with OKEN Scanner

Gastrita tip B activă sau cronică este mai frecvent asociată dispepsiei non-ulceroase (347).

Diagnosticul dispepsiei non-ulceroase presupune excluderea leziunilor organice gastro-duodenale (ulcer, cancer, intervenții chirurgicale pe stomac și duoden, boli biliare și pancreatice, boli sistemice etc.).

Tratamentul cu antibacteriene (dublă sau triplă asociere) ameliorează tabloul clinic și histologic (341, 347). Persistența Helicobacter pylori în stomac va determina menținerea procesului inflamator și a manifestărilor clinice.

Pentru ca un bolnav să fie încadrat în sindromul dispepsiei non-ulceroase Helicobacter pylori pozitivă, trebuie să îndeplinească următoarele criterii: a) tabloul clinic corespunzător definiției; b) absența suferințelor organice; c) prezența Helicobacter pylori; d) ameliorarea simptomelor și dispariția inflamației active sau cronice după eradicarea infecției.

7. HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ RELAȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Hemoragia digestivă superioară este un sindrom clinic uneori cu evoluție severă, heterogen din punct de vedere etiologic. În acest capitol se va aborda doar localizarea gastrică și duodenală.

Principalele cauze ale hemoragiei digestive gastrice și duodenale sunt ulcerul (gastric sau duodenal), gastrita erozivă, duodenita, și cancerul gastric. Factorii de risc mai frecvent identificați sunt: antiinflamatoarele (non-steroidice și steroidice), fumatul și consumul de etanol. Rămâne un procent de bolnavi neulceroși și la care nu putem identifica un factor de risc prin anamneză și prin mijloacele paraclinice de investigație pe care le avem la îndemână. În ultimii ani s-a încercat ca la această categorie de bolnavi, bacteria Helicobacter pylori să fie considerată un factor de risc. Cercetările în această direcție demonstrează că incidența infecției la bolnavii cu hemoragie digestivă superioară variază în funcție de vârstă. La copii este de numai 10%, iar la adulți ajunge la 96% (349, 350).

Imaginea endoscopică este mai frecvent de tipul gastritei erozive (în special la copii). După cum reiese din capitolele anterioare, Helicobacter pylori poate fi un factor permisiv pentru antiinflamatoare și alcool. În acest sens pledează și cercetările noastre. La bolnavii cu gastrită hemoragică intensitatea infecției este mult mai mare (peste 60 bacterii/câmp microscopic). Oricum, Helicobacter pylori nu poate fi exclus din grupa factorilor de risc pentru hemoragia digestivă superioară. Bacteria influențează atât mijloacele de apărare, cât și pe cele de agresiune, pe care le amplifică.

Hemoragia digestivă superioară, a cărei etiologie nu este evidentă, necesită a fi explorată și din perspectiva infecției cu Helicobacter pylori.

Scanned with OKEN Scanner

XIV. TRATAMENTUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI

În capitolele anterioare s-au adus suficiente argumente care să justifice iniţierea tratamentului antibacterian la bolnavii infectaţi cu Helicobacter pylori. Bacteria este „responsabilă“ practic de întreaga patologie gastro-duodenală. Indiferent de mijloacele terapeutice utilizate scopul este acelaşi – eradicarea infecţiei. În prezent, în literatură circulă 2 termeni: clearance-ul şi eradicarea infecţiei. Deşi folosiţi uneori greşit ca sinonimi, de fapt reflectă două situaţii diferite.

Clearance-ul Helicobacter pylori se defineşte ca absenţa bacteriei din biopsia gastrică prin testele histologice şi microbiologice la sfârşitul tratamentului anti-bacterian. Clearance-ul poate reflecta două aspecte: a) dispariţia bacteriei în adevăratul sens al cuvântului, dispariţie ce se menţine şi după o lună de la tratament; b) diminuarea semnificativă a numărului de bacterii pe unitatea de suprafaţă sau transformarea lor în formă cocoidă, greu de identificat sau izolat prin tehnicile histologice şi bacteriologice.

Eradicarea Helicobacter pylori reflectă absenţa bacteriilor la o lună de la întreruperea tratamentului. Eradicarea poate dura mai multe luni sau chiar ani. Reinfecţia este posibilă în orice moment după întreruperea tratamentului. Termenul este criticabil, deoarece în timp de o lună este posibilă reinfecţia dacă bolnavul vine în contact cu o sursă. Sensibilitatea şi acurateţea testelor de diagnostic sunt diferite iar rezultatele sunt influenţate şi de experienţa medicului. Prin studii epidemiologice s-a demonstrat că la persoanele normale, reinfecţia cu o noua „tulpină“ apare la aproximativ 1% pe an. Frecvenţa reinfecţiei poate creşte la bolnavii examinaţi endoscopic cu instrumentar dezinfectat neadecvat.

Tratamentul respectă principiile cunoscute în cadrul folosirii antibioticelor. Primul pas este testarea in vitro a sensibilităţii; cu toate acestea, un rezultat pozitiv in vitro nu asigură întotdeauna succesul terapeutic in vivo. Ineficacitatea unui drog se poate datora concentraţiei insuficiente realizată sub stratul de mucus unde se află Helicobacter pylori, difuziei inadecvate din lumen prin stratul de mucus şi din vasele mucoasei după absorbţia sistemică, şi pH-ului acid. In vitro, activitatea antibacteriană a medicamentelor se testează la pH neutru. Studiile in vitro arată că Helicobacter pylori este sensibilă la multe antibiotice (Tabelul LV)

Tabelul LV

Concentraţia minimă inhibitorie a antibioticelor faţă de Helicobacter pylori (351)

Antibioticul	CMI 50 (mg/l)	CMI 90 (mg/l)
1	2	3
Penicilina	0,015	0,03
Ampicilina	0,015	0,03
Flucloxacilina	1	2
Cefuroxim	≤ 0,12	≤ 0,12

Tabelul LV (continuare)

1	2	3
Cefoxitin	0,12	0,12
Cephalexin	≤ 0,25	0,5
Cefsulodin	16	> 16
Aztreonam	1	2
Eritromicină	0,12	0,25
Azithromicină	0,12	0,25
Ciprofloxacin	0,25	0,5
Ofloxacin	0,12	0,25
Amifloxacin	4	4
Nitrofurantoin	0,5	0,5
Furazolidon	0,12	0,25
Gentamicină	0,12	0,25
Tetraciclină	0,25	0,25
Rifampicină	0,5	1

Pentru stabilirea dozei terapeutice, înainte de începerea tratamentului trebuie cunoscută concentraţia minimă inhibitorie (CMI), determinată in vitro. CMI reprezintă cea mai mică cantitate de antibiotic care inhibă multiplicarea bacteriei (efect bacteriostatic). În practică se foloseşte CMI 50 şi CMI 90. Cei doi termeni exprimă cantitatea minimă de antibiotic care inhibă 50%, respectiv 90% din bacterii. CMI variază de la un antibiotic la altul (Tabelul LV).

Helicobacter pylori este sensibil la beta-lactamine, cu excepţia Cefsulodinului, ce are CMI 50 de 16 mg/l, iar CMI 90 peste 16 mg/l. Macrolidele şi chinonele sunt de asemenea eficiente in vitro, cu excepţia Amifloxacinei (CMI 90 = 4 mg/l). S-a testat efectul antibacterian şi al unor droguri antiulceroase (antagoniştii receptorilor H_2, sucralfat, sofalcone, subcitrat şi subsalicilat de bismut). Numai bismutul şi sofalcone au proprietăţi antibacteriene în doze terapeutice: CMI 90 = 16–25 mg/l, respectiv 50 mg/l. Blocanţii receptorilor H_2 au CMI 90 peste 100 mg/l. Sofalcone este utilizat până acum numai în condiţii experimentale. Dacă îşi va dovedi eficacitatea în clinică, va deveni o alternativă la tratamentul cu sărurile de bismut (351).

Eficienţa terapeutică in vivo este redusă (dacă nu chiar anulată) la multe antibiotice, din cauza pH-ului acid (Tabelul LVI).

Tabelul LVI

Acţiunea pH-ului asupra efectului anti Helicobacter pylori al agenţilor antibacterieni (351)

Medicamentul	CMI 90 (mg/l)		
	pH 7,5	pH 6,0	pH 5,5
1	2	3	4
Penicilina	0,03	0,5	0,5
Ampicilina	0,06	0,25	0,5

Scanned with OKEN Scanner

			Tabelul LVI (continuare)
1	2	3	4
Cephalexin	2	16	32
Eritromicina	0,06	2	8
Ciprofloxacina	0,12	0,5	2
Tetraciclina	0,12	0,25	0,5
Nitrofurantoin	1	2	2
Metronidazol	2	2	2
Subcitratul de bismut	16	8	–

Din acest tabel rezultă că Penicilina, Amoxicilina, Cephalexinul, Eritromicina şi Ciprocloxacina au efectul terapeutic mult diminuat la pH-ul acid. Tetraciclina, Nitrofurantoinul, Metronidazolul şi bismutul sunt mai puţin influenţate de pH.

Pentru medicamentele influenţate de pH-ul acid s-au căutat formule de preparare prin care să devină acido-rezistente şi entero-solubile. Antibioticele absorbite în intestin trebuie să ajungă în mucoasa gastrică, via circulaţia sistemică. Teoretic, concentraţia din mucoasa gastrică poate fi calculată prin ecuaţia Henderson-Hasselbach modificată (351):

$$\frac{\text{Concentraţia tisulară}}{\text{Concentraţia plasmatică}} = \frac{(1 + 10^{\text{pka-pH tisular}})}{(1 + 10^{\text{pka-pH plasmatic}})}$$

Concentraţia antibioticelor din mucoasa gastrică, dar mai ales la nivelul criptelor unde se localizează Helicobacter pylori, depinde de forma preparatului (tablete, capsule, soluţie), care influenţează dispersia lor în stomac. Exemplu: Pivampicilina sub formă de tablete realizează o mai bună dispersie în stomac şi atinge o concentraţie serică mai mare decât sub formă de capsule. Distribuţia neuniformă a antibioticelor în mucoasa gastrică poate conduce la dezvoltarea rezistenţei. Astfel la nivelul duodenului, fundusului gastric şi esofagului s-a observat că nivelul antibioticelor este mai scăzut decât în celelalte zone ale stomacului (351). Fenomenul reflectă o vascularizaţie neuniformă a mucoasei gastrice şi duodenale.

Bismutul coloidal este mai activ când se administrează sub formă de lichid sau tablete ce pot fi fărâmiţate în cavitatea bucală, decât administrat sub formă de tablete ce se înghit nemodificate. Soluţia de bismut realizează un adevărat „covor" ce acoperă toată suprafaţa stomacului şi realizează un contact prelungit cu structurile mucoasei, inclusiv cu bacteriile ce populează stomacul.

Absorbţia gastrică este determinată de proprietăţile fizico-chimice ale medicamentelor, prezenţa alimentelor în stomac şi rata evacuării gastrice. Exemplu: esteri de penicilină, la pH-ul peste 5 se absorb în stomac, iar în timpul difuziei prin mucoasă se hidrolizează în compuşi activi. Administrarea concomitentă cu alimente ce întârzie evacuarea gastrică, creşte absorbţia în stomac şi menţine o concentraţie inhibitorie pentru o perioadă mai lungă de timp.

Antiacidele ce conţin magneziu şi aluminiu reduc absorbţia ciprofloxacinei şi tetraciclinei.

Pentru a realiza o concentraţie inhibitorie mai mare, se preferă asocierea a cel puţin 2 antibacteriene: unul cu acţiune locală (bismutul-DeNol Brocades) şi altul cu acţiune sistemică (Amoxicilina). Amoxicilina lizează Helicobacter pylori în faza de diviziune rapidă, iar bismutul acţionează printr-un efect toxic direct. Prin această combinaţie se inhibă atât bacteriile în faza de multiplicare rapidă, cât şi formele cocoide. În concentraţie

subinhibitorie, antibioticele pot induce forme cocoide ca expresie a rezistenței la medicamente.

Ritmul de administrare reprezintă un alt factor ce influențează efectul antibacterian al medicamentelor. Astfel la 4 ore după administrarea unei singure doze de De-Nol (2 tablete), concentrația de bismut din mucoasă este la un nivel subinhibitoriu. Această constatare pledează pentru repartizarea dozei zilnice în cel puțin 4 prize. Mai multe trialuri au confirmat superioritatea tratamentului cu bismut administrat în 4 prize/zi: eradicarea infecției 70% față de 30% când se administrează de 2 ori/zi.

Durata tratamentului (monoterapie sau asociere) nu a fost încă standardizată. De aici și rezultatele contradictorii raportate de diferiți cercetători.

Două sau trei medicamente asociate, realizează eradicarea infecției într-un procent superior față de monoterapie (352). Dezavantajul asocierilor medicamentoase constă în efectele secundare care apar. Tratamentul cu un singur medicament induce mai frecvent rezistența bacteriei la antibiotice. Derivații de nitroimidazol (Metronidazolul – reprezentantul principal) administrați singuri induc rezistența la 70% din bolnavi (352). Metronidazolul asociat cu Amoxicilina scade rezistența la 25%, iar cu De-Nol-ul la 10% (352).

Încă de la începutul tratamentului infecției cu Helicobacter pylori s-a raportat rezistența la Metronidazol (25, 351, 352). În țările cu incidență crescută a Giardiazei, care impune tratamentul cu Metronidazol, rezistența Helicobacter pylori la acest preparat atinge 90% din bolnavi (Tabelul LVII).

Tabelul LVII

Rezistența Helicobacter pylori la derivați de nitroimidazol (352)

Țara	% rezistență
Austria	8
Australia	17
Franța	10
Germania	15
Anglia	11–20
Belgia	25–30
Africa de Nord	50
Africa Centrală	80–90
Alte țări	56

Prin extinderea tratamentului și folosirea de antibiotice din diferite clase, cercetările mai recente demonstrează câștigarea rezistenței și față de alte antibacteriene: Amoxicilină, săruri de bismut, Tetraciclină, Nitrofurantoin, Ofloxacină, Ciprofloxacină, Norfloxacină, Eritromicină, Azythromicină, Clindamicină și Rifampicină (25, 353).

Pentru a crește penetrația antibioticelor prin stratul de mucus, s-a încercat combinația agenților antimicrobieni cu mucolitice. S-a folosit N-acetyl-cisteina 5%. Rezultatele cu această asociere de medicamente nu sunt convingătoare.

Un medicament antibacterian ideal pentru tratamentul infecției cu Helicobacter pylori ar trebui să îndeplinească următoarele condiții: a) să se dizolve rapid și să realizeze o bună dispersie în stomac; b) să fie stabil și activ la o variație mare a pH-ului (dar în special la

pH-ul acid); c) să aibă moleculă mică, pentru a penetra cu uşurinţă stratul de mucus; d) absorbţie bună prin mucoasa stomacului; e) să nu inducă rezistenţă; f) să fie activ în faza de multiplicare lentă şi asupra formelor cocoide; g) să nu inducă efecte secundare; h) să aibă un preţ de cost scăzut (351). Când prescriem un medicament pentru tratamentul infecţiei cu Helicobacter pylori, ar trebui ca drogul ales să îndeplinească aceste condiţii. În realitate nu există un antibacterian ideal.

După cum s-a văzut anterior, Helicobacter pylori este sensibil in vitro la o gamă largă de antibiotice. În vivo, multe dintre ele s-au dovedit ineficiente. Cauzele sunt multiple: doza insuficientă, concentraţia la nivelul mucoasei gastrice inadecvată, inactivarea în mediul acid, durata tratamentului prea scurtă, rezistenţa bacteriei la antibioticul respectiv etc. Concentraţia antibioticelor din mucoasa gastrică (în special de la nivelul criptelor) reprezintă factorul principal de care depinde clearance-ul şi eradicarea infecţiei.

De la descoperirea bacteriei şi pînă în prezent, s-au imaginat 3 scheme de tratament: monoterapie; dublă asociere; triplă asociere.

Monoterapia presupune utilizarea unui singur medicament antibacterian. Această schemă de tratament a fost utilizată în primii ani după descoperirea Helicobacter pylori, având în vedere sensibilitatea în vitro aproape la toate antibioticele. în scurt timp s-a demonstrat că prin administrarea unui singur antibacterian, eradicarea infecţiei se realizează într-un procent redus de cazuri (Tabelul LVIII). În plus, prin monoterapie creşte incidenţa dezvoltării rezistenţei la antibiotice. Nu există încă un consens privind doza şi durata tratamentului. Ultimul aspect explică probabil variaţiile mari ale procentelor de eradicare a infecţiei cu acelaşi medicament. Exemplu: subcitratul coloidal de bismut administrat timp de 4 săptămâni induce clearance-ul bacterian la 32% din cazuri, iar după 8 săptămâni de tratament la 71% (354).

În cercetările noastre, prin tratament cu Furazolidon şi Metronidazol timp de 3 săptămâni, clearance-ul bacterian a fost de 31%, respectiv 40%. Nu s-au reclamat din partea bolnavilor efecte secundare.

Tabelul LVIII

Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori prin monoterapie (352)

Medicamentul	Nr. bolnavi	Eradicarea infecţiei (%)
Subcitrat coloidal de bismut	338	20
Subsalicilat de bismut	87	16
Amoxicilină	106	17
Metronidazol	16	6
Furazolidon	39	10
Ofloxacin	11	27
Nitrofurantoin	37	0
Iosamycin	9	0
Clindamicin	12	0
Tetraciclină	7	0
Azythromicină	11	0
Spyramicină	6	0

Scanned with OKEN Scanner

Dubla asociere îşi justifică indicaţia terapeutică date fiind rezultatele descurajatoare obţinute prin monoterapie. Prin asocierea a două medicamente eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori poate ajunge la 79% din cazuri (Tabelul LIX).

Din rezultatele prezentate în Tabelul LIX reiese că asocierea: subsalicilat de bismut + Metronidazol şi subcitrat de bismut + Metronidazol realizează eradicarea infecţiei în procentele cele mai ridicate. În schimb, combinaţia bismut – Amoxicilină induce eradicarea infecţiei numai la 33–44%. Este interesant că asocierea Amoxicilinei cu Omeprazolul conduce la eradicarea infecţiei la 56% din bolnavi. Într-un studiu ce urmăreşte efectul Omeprazolului asupra infecţiei cu Helicobacter pylori, după 4 săptămâni de tratament cu 10–20 mg/zi, clearance-ul bacterian este de 43, respectiv 68% (335). Efectul terapeutic al asocierii Omeprazol – Amoxicilină se explică prin 3 posibilităţi: a) Helicobacter pylori nu tolerează pH-ul neutru realizat de Omeprazol; b) Amoxicilina este mai activă la pH neutru; c) Omeprezolul are efect toxic direct pe Helicobacter pylori.

Tabelul LIX

Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori prin dublă asociere medicamentoasă (352 – sinteză din literatură)

Asocierea de medicamente	Nr. de bolnavi	Eradicarea infecţiei (%)
Subcitrat coloidal de bismut + Amoxicilina	267	44
Subsalicilat de bismut + Amoxicilină	57	33
Subcitrat coloidal de bismut + Metronidazol	141	73
Subcitrat coloidal de bismut + Tinidazol	106	62
Subsalicilat de bismut + Metronidazol	19	79
Subsalicilat de bismut + Eritromicină	20	25
Subsalicilat de bismut + Nitrofurantoin	6	0
Subsalicilat de bismut + Ofloxacină	9	33
Amoxicilină + Tinodazol	134	43
Amoxicilină + Metronidazol	12	67
Amoxicilină + Ofloxacin	15	20
Amoxicilină + Nitrofurantoin	30	25
Doxicilină + Tinidazol	11	18
Furazolidon + Tinidazol	4	50
Omeprazol + Amoxicilină	25	56

Noi am folosit asocierea Furazolidon + Metronidazol prin care am realizat clearance-ul bacteriei la 75% din bolnavi.

Dubla asociere este un progres faţă de monoterapie, dar departe de a realiza eradicarea infecţiei la toţi bolnavii trataţi. Nu există încă o dublă asociere ideală şi nu se cunosc criteriile pe baza cărora să se stabilească durata tratamentului.

Tripla asociere s-a născut din necesitatea eradicării infecţiei cu Helicobacter pylori la un procent de bolnavi cât mai aproape de 100% şi de a reduce riscul dezvoltării rezistenţei la antibiotice. Metronidazolul şi preparatele de bismut sunt constant utilizate în tripla asociere (Tabelul LX)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LX

Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori prin triplă terapie (352)

Asocierea de medicamente	Nr. de bolnavi	Eradicarea infecției (%)
Subcitrat coloidal de bismut + Amoxicilină + Metronidazol	124	81
Subsalicilat de bismut + Amoxicilină + Metronidazol	196	85
Subcitrat coloidal de bismut + Tetraciclină + Metronidazol	165	89
Subcitrat coloidal de bismut + Doxicilină + Metronidazol	37	65
Subsalicilat de bismut + Tetraciclină + Metronidazol	25	88
Furazolidon + Amoxicilină + Metronidazol	6	83

Cele mai active combinații terapeutice includ preparatele de bismut și Metronidazol. În cazul triplei asocieri, efectele secundare sunt mai frecvente. Din această cauză se caută ca durata tratamentului să fie scurtă.

1. REINFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI DUPĂ TRATAMENTUL CU ANTIBIOTICE

După eradicarea Helicobacter pylori, reinfecția este posibilă în orice moment dacă bolnavul vine în contact cu o sursă de infecție. Mijloacele terapeutice utilizate în dublă sau triplă asociere influențează rata reinfecției (Tabelul LXI)

Tabelul LXI

Reinfecția cu Helicobacter pylori după tratamentul cu antibiotice

Tratamentul aplicat	Durata	Reinfecția%	Intervalul de timp
1	2	3	4
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 2 × 500 mg/zi	4 săpt. 4 săpt.	21	6 luni
Furazolidon 3 × 200 mg/zi Amoxicilină 3 × 500 mg/zi Metronidazol 3 × 250 mg/zi	5 zile 5 zile 5 zile	13,3	9 luni
Furazolidon 300 mg/zi Ranitidină 300 mg/zi	4 săpt. 4 săpt.	55,6	12 luni
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Tinidazol 2 × 500 mg/zi	4 săpt. 4 săpt.	23	6 luni
DeNol 4 × 1 tb./zi Ampicilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 4 × 400 mg/zi	7 zile 7 zile 7 zile	6	12 luni
Omeprazol 2 × 40 mg/zi apoi 20 mg/zi	10 zile 6 săpt.	52	12 luni
Omeprazol 2 × 40 mg/zi Amoxicilină 1 g/zi apoi Omeprazol 2 × 40 mg/zi	10 zile 10 zile până la 6 săpt.	7	12 luni

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LXI (continuare)

1	2	3	4
Subsalicilat de bismut 2,7 g/zi 0,9g/zi	1 săpt. 2–4 săpt.	17	10 luni
Subsalicilat de bismut 2,7 g/zi 0,9 g/zi Furazolidon 500 mg/zi	1 săpt. 2–4 săpt. 2–3 săpt.	0	12 luni

Studiile epidemiologice demonstrează că anual infecția cu Helicobacter pylori crește cu 1% în populația generală. Din tabelul LXI reiese că rata reinfecției este mult mai mare. Fenomenul are cel puțin 2 explicații: a) bolnavii locuiesc într-un mediu unde există o sursă de infecție și condiții de transmitere; b) stomacul acestor pacienți oferă un mediu prielnic de dezvoltare a bacteriei. Prevenirea reinfecției presupune identificarea și eradicarea sursei.

2. STRATEGII TERAPEUTICE

După insuccesul monoterapiei și dublei asocieri, s-a ajuns la concluzia că tripla asociere oferă cele mai mari posibilități de eradicare a infecției, fără însă ca aceasta să rezolve spinoasa problemă a prevenirii reinfecției. Nu există încă asocieri terapeutice standardizate. Nici una dintre schemele de tratament propuse nu rezolvă eradicarea infecției în 100% din cazuri.

În alegerea antibacterienelor se respectă câteva principii: a) să realizeze concentrație mare în mucoasa gastrică; b) să nu creeze rezistență; c) să interacționeze dacă este posibil cu factorii de agresiune clorhidropeptică; d) să nu inducă efecte secundare; e) să realizeze eradicarea după un timp scurt de tratament. Nu există încă un consens privind durata tratamentului, dar se conturează 3 orientări: a) tratamentul pe termen scurt, maximum 4–5 zile; b) durata medie – 2 săptămâni; c) tratamentul pe termen lung 4 sau peste 4 săptămâni. Tratamentul pe termen scurt s-a observat că realizează eradicarea infecției la un procent scăzut de bolnavi. Are avantajul că nu induce efecte secundare. Tratamentul pe termen lung nu excelează în creșterea procentului de eradicare, dar se remarcă prin efectele secundare. Majoritatea cercetărilor aleg calea de mijloc care exclude aspectele nedorite ale celor două extreme. În continuare, redăm principalele asocieri terapeutice utilizate în prezent și care de fapt, reflectă experința diferitelor colective de cercetare, practic de pe tot globul (Tabelul LXII).

Tabelul LXII

Principalele asocieri medicamentoase folosite în tratamentul infecției cu Helicobacter pylori (sinteză de la: IV Workshop Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori – Bologna 1991 și V Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori – Dublin 1992)

Asocierea de medicamente	Durata tratamentului	Eradicarea infecției (%)
1	2	3
Oxacilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 4 × 250 mg/zi	10 zile 10 zile	20

Tabelul LXII (continuare)

1		2	3
Oxacilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 4 × 250 mg/zi Ranitidină 2 × 250 mg/zi		10 zile 10 zile 10 zile	70
DeNol 4 × 1 tb./zi Ampicilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 4 × 400 mg/zi		7 zile 7 zile 7 zile	50
Omeprazol 2 × 20 mg/zi Amoxicilină 6 × 500 mg/zi		2 săptămâni 2 săptămâni	90
Omeprazol 2 × 20 mg/zi Cefixime 2 × 200 mg/zi		2 săptămâni 10 zile	0
Subsalicilat de bismut 3 × 600 mg/zi Metronidazol 3 × 400 mg/zi Tetraciclină 3 × 500 mg/zi	Asocierea are multe efecte secundare	2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	93,8
Omeprazol 2 × 20 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi		1 săptămână 1 săptămână	60
Ranitidină 2 × 150 mg/zi		4 săptămâni	0
Famotidină 40 mg/zi		4 săptămâni	0
Omeprazol 20 mg/zi		4 săptămâni	30,2
DeNol 4 × 110 mg/zi		8 săptămâni	75
DeNol 4 × 120 mg/zi Metronidazol 5 × 200 mg/zi Oxitetraciclină 5 × 250 mg/zi		2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	92
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Metronidazol 3 × 500 mg/zi: în zilele		28 zile 18–28	72
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Metronidazol 3 × 500 mg/zi		10 zile 10 zile	71
Amoxicilină 3 × 500 mg/zi: ziua Metronidazol 3 × 250 mg: în zilele		1–15 16–25	70
Furazolidon 1 g/zi	Efecte secundare severe	10 zile	74
Omeprazol 2 × 30 mg/zi Metronidazol 3 × 500 mg/zi: în săptămânile 3–4 Amoxicilină 3 × 1 g/zi: în săptămânile 3–4		4 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	93,6
Dicitrat tripotasic de bismut 2 × 240 mg/zi Amoxicilină 2 × 1 g/zi Metronidazol 3 × 250 mg/zi		4 zile 4 zile 4 zile	90,6
Metronidazol 1 g/zi Doxiciclină 100 mg/zi Subcitrat de bismut 1,2 g/zi		2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	73,3
Omeprazol 2 × 20 mg/zi Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 4 × 250 mg/zi		28 zile 7 zile 7 zile 5–7 zile	84

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LXII (continuare)

1	2	3
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Metronidazol 3 × 400 mg/zi Tetraciclină 3 × 500 mg/zi	4 săptămâni 1 săptămână 1 săptămână	60[1]
Omeprazol 20 mg/zi Amoxicilină 2 g/zi Tinidazol 1 g/zi	4 săptămâni 1 săptămână 1 săptămână	62,5[2] 83,3[3]
Omeprazol 20 mg/zi Clorteramicină 2 × 250 mg/zi	4 săptămâni 10 zile	80
DeNol 2 × 240 mg/zi Metronidazol 3 × 400 mg/zi	4 săptămâni 10 zile	48
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Metronidazol 3 × 500 mg/zi: în zilele 18–28	4 săptămâni 10 zile	59
Subsalicilat de bismut 2,7 g/zi 0,9 g/zi în săpt. 2–4	1 săptămână 3 săptămâni	40
Subsalicilat de bismut 2,7 g/zi 0,9 g/zi în săpt. 2–4 Furazolidon 500 mg/zi: în săpt. 2–3	1 săptămână 3 săptămâni 2 săptămâni	95
Amoxicilină suspensie 4 × 500 mg/zi Ofloxacin 2 × 200 mg/zi	8 zile 8 zile	13
Amoxicilină suspensie 2 × 1 g/zi Ofloxacin 2 × 200 mg/zi Omeprazol 40 mg/zi	8 zile 8 zile 8 zile	29
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Tinidazol 2 × 500 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi	4 zile 4 zile 4 zile	45
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Tinidazol 2 × 150 mg/zi Tetraciclină 4 × 500 mg/zi	4 zile 4 zile 4 zile	35
Bismut coloidal 1 g/zi Tetraciclină 4 × 250 mg/zi Metronidazol 3 × 400 mg/zi	2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	82,9
Bismut coloidal 1 g/zi Furazolidon 4 × 100 mg/zi Metronidazol 3 × 200 mg/zi	2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	57,1
Amoxicilină 3 × 500 mg/zi Metronidazol 3 × 250 mg/zi Furazolidon 3 × 200 mg/zi	5 zile 5 zile 5 zile	60[4]
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Tinidazol 2 × 500 mg/zi	1 săptămână 1 săptămână 1 săptămână	71[5] 0[6]
Omeprazol 2 × 40 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi	1 săptămână 1 săptămână	60
Omeprazol 2 × 20 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi	2 săptămâni 2 săptămâni	82,6
Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Omeprazol 2 × 40 mg/zi	1 săptămână 1 săptămână	60

Tabelul LXII (continuare)

1	2	3
Omeprazol 20 mg/zi	4 săptămâni	77
Dicitrat tripotasic de bismut 4 × 1 tb./zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 2 g/zi: în zilele 5–7	1 săptămână 1 săptămână 3 zile	59
Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Omeprazol 40 mg/zi	2 săptămâni 2 săptămâni	74
Roxytromicină 2 × 150 mg/zi	2 săptămâni	22
Omeprazol 20 mg/zi Roxytromicină 2 × 150 mg/zi	4 săptămâni 2 săptămâni	100
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 2 × 500 mg/zi	4 săptămâni 4 săptămâni	34[7]
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Tinidazol 2 × 500 mg/zi	4 săptămâni 4 săptămâni	57[7]
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 2 × 500 mg/zi Tinidazol 2 × 500 mg/zi	10 zile 10 zile 10 zile	68[7]
Subcitrat coloidal de bismut 4 × 120 mg/zi Amoxicilină 4 × 500 mg/zi Metronidazol 3 × 500 mg/zi	2 săptămâni 2 săptămâni 2 săptămâni	91[8] 63[9]

1) Când Helicobacter pylori este rezistent la Metronidazol
2) Când Helicobacter pylori este rezistent la Metronidazol
3) În cazurile sensibile la Metronidazol
4) La 2 luni de la tratament
5) În cazurile sensibile la Tinidazol
6) Helicobacter pylori rezistent la Tinidazol
7) La 3 luni de la încheierea tratamentului
8) Helicobacter pylori sensibil la Metronidazol
9) Helicobacter pylori rezistent la Metronidazol

Din multiplele încercări se constată că asocierile care includ preparatele de bismut, Amoxicilina, Omeprazolul, Metronidazolul și Tetraciclina, asigură cel mai înalt procent de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori. Durata tratamentului variază în funcție de experiența cercetătorilor: 4–27 zile. În medie, durata tratamentului este de 2 săptămâni. Un singur grup de cercetători asigură eradicarea infecției la 90% din bolnavi numai după 4 zile de tratament. Este raportat și un rezultat de excepție, eradicarea infecției 100%. Acest rezultat este singular în literatură. Ar fi ideal ca prin dublă asociere să se realizeze o eradicare a infecției la 100% din bolnavi.

Întrucât nu s-a găsit o asociere de antibiotice ideală, există două încercări care urmăresc eradicarea infecției bazându-se pe alte principii.

S-a observat că în gastrita cronică atrofică cu aclorhidrie histamino-refractară, colonizarea stomacului cu Helicobacter pylori este mai rară, în schimb proliferează alte bacterii. Același fenomen s-a observat și după tratament cu Omeprazol. In vitro, Helicobacter pylori este inhibat de Lactobacillus acidophilus, Pseudomonas aeruginosa și Bifidobacterium. Plecând de la aceste constatări, s-a încercat eradicarea Helicobacter pylori cu Omeprazol și E. coli, după următorul protocol: Omeprazol 2 × 40 mg/zi sau 3 × 40 mg/zi, timp de 14 zile; în zilele 10–14 s-a administrat E.coli 100 mg/zi (tulpina Nish

1917). Eradicarea infecţiei se obţine la 61,5% (356). Deşi eradicarea infecţiei nu s-a realizat la un procent ridicat de bolnavi, această nouă strategie reprezintă o premisă pentru viitor.

Ureaza este considerată ca având rol principal în colonizarea stomacului cu Helicobacter pylori. Pe acest temei se bazează o nouă alternativă de tratament prin inhibarea ureazei cu fluorfamida. În condiţii experimentale pe animal s-a observat că prin inhibarea ureazei se previne colonizarea stomacului cu Helicobacter pylori, dar nu se influenţează bacteriile preexistente în stomac. Deci ureaza este esenţială pentru popularea mucoasei, dar nu este obligatorie pentru supravieţuirea bacteriei în stomac (357). Prin extrapolarea rezultatelor la om, din perspectiva acestui experiment s-ar putea iniţia măsuri de profilaxie a infecţiei cu Helicobacter pylori.

După cum rezultă din Tabelul LXII, bismutul sub formă de subcitrat coloidal (DeNol, Gist Brocades) în asociere cu alte antibacteriene, asigură cel mai înalt procent de eradicare a infecţiei, motiv pentru care descriem câteva caracteristici farmacologice şi terapeutice ale sărurilor de bismut.

Sărurile de bismut au fost folosite în medicină cu peste 200 de ani în urmă pentru tratamentul diferitelor afecţiuni gastro-duodenale. În prezent se cunosc cel puţin 7 săruri de bismut: subnitrat de bismut, subgalat de bismut, subsalicilat de bismut, subcitrat de bismut, fosfat de bismut, aluminat de bismut, subcarbonat de bismut (358). Pentru tratamentul suferinţelor gastro-duodenale se folosesc mai frecvent două săruri: subcitratul de bismut şi subsalicilatul de bismut.

În Franţa, în perioada 1973 – 1980 au fost raportate 945 cazuri de intoxicaţie cu bismut (358). În majoritatea cazurilor s-a folosit subnitrat de bismut în doze foarte mari, peste 2 g/zi (358). La cazurile cu intoxicaţie, nivelul seric al bismutului a fost de 0,48 – 9,6 μmol/l (358).

DeNol[R] conţine subcitrat coloidal de bismut, echivalent cu 120 mg trioxid de bismut/tabletă. După 4 săptămâni de tratament cu subcitrat coloidal de bismut, bismutul seric a atins nivelul de 0,034 μmol/l, mult sub cel toxic (358). Concentraţia serică de 0,24 – 0,48 μmol/l a fost propusă ca „zonă de alertă". Rata eliminării prin urină este de 2,6% zilnic. Aceasta presupune ca după fiecare cură de tratament cu bismut coloidal să urmeze o pauză de cel puţin 2 luni.

Efectul antibacterian al bismutului a fost descris încă din 1940 de Freedberg şi Barron (cit. 359).

La 60 – 95 minute după administrarea orală a bismutului coloidal apar modificări morfologice la nivelul bacteriei (359). Helicobacter pylori nu mai apare sub stratul de mucus, ci în grosimea sa şi nu mai este aderentă de epiteliul gastric. Suprafaţa bacteriei este neregulată, uneori pare fragmentată, cu vacuole şi zone de condensare în interior (359). Liza bacteriei în primele 60 – 90 minute după administrarea orală a bismutului sugerează că substanţa are efect bactericid direct.

Creşterea secreţiei de mucus după tratamentul cu bismut poate reflecta 3 aspecte: a) stimularea sintezei de mucus; b) inhibarea bacteriei, care la rândul ei ştim că scade secreţia de mucus din celulele epiteliului gastric; c) stimularea sintezei de prostaglandine.

Subcitratul coloidal de bismut are proprietăţi antiulceroase acţionând pe mai multe verigi patogenetice: a) stimularea sintezei de mucus; b) stimularea secreţiei de prostaglandine; c) realizarea unui strat fin protector la suprafaţa leziunilo r mucoasei gastrice; d) acţiunea antibacteriană; e) inactivarea sărurilor biliare; f) facilitarea acumulării factorului de creştere epidermal în zona ulceraţiei; g) stimularea secreţiei de bicarbonat; h) diminuarea activităţii peptice.

Efectele secundare sunt neglijabile. Dintre acestea sunt de reținut: cefaleea, diareea, alergie cutanată, colorația neagră a scaunului și a mucoasei linguale (358). Colorația mucoasei bucale apare mai frecvent în cazul tabletelor care se mestecă în cavitatea bucală și apoi se sug.

DeNol-ul se poate asocia cu alte antibacteriene. Se preferă Metronidazolul, Amoxicilina și Tetraciclina. S-a văzut că Metronidazolul induce rezistență până la 70%, când este folosit ca monoterapie. Asocierea cu DeNol conduce la prevenirea dezvoltării de mutații ale rezistenței la Metronidazol. Asocierea DeNol – Metronidazol este eficientă în 70 – 80% din cazuri. Dacă se adaugă și Amoxicilina, procentul de eradicare crește până la 95%. Nu s-au observat tulpini de Helicobacter pylori rezistente la DeNol.

3. ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR ANTIULCEROASE ASUPRA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Ulcerul gastric și duodenal este o boală determinată multifactorial. Tratamentul bolii nu poate fi redus numai la antibiotice. Mijloacele antiulceroase (antiacide, antisecretoare, citoprotectoare etc.) rămân încă în actualitate. Tabloul clinic din dispepsia non-ulceroasă de asemenea se ameliorează după tratamentul cu antiulceroase. În acest capitol vom sintetiza principalele informații privind efectul antibacterian al medicamentelor antiulceroase.

Antiacidele sunt cele mai vechi mijloace antiulceroase, dar utilizate și astăzi. Administrate la bolnavii infectați cu Helicobacter pylori timp de 4 săptămâni, reduc densitatea bacteriilor pe unitatea de volum, fără a influența gastrita și manifestările clinice (361).

Pirenzepina (Gastrozepin^R), anticolinergic selectiv (antagonist al receptorilor M_1) are proprietăți antiulceroase. Se folosește singură sau în asociație cu antiacidele și citoprotectoarele. Nu influențează infecția cu Helicobacter pylori și nici gastrita indusă de bacterie (361, 362).

Sucralfatul (Ulcogant^R, Andapsin^R, Carafate^R) este o sare de aluminiu cu sucroza. Acțiunea antiulceroasă se explică prin mai multe mecanisme: a) formarea unei bariere protective la suprafața ulcerului; b) legarea și inactivarea pepsinei; c) inactivarea acizilor biliari; d) stimularea sintezei de prostaglandine endogene; e) acțiune antibacteriană (nu pe Helicobacter pylori); f) tamponarea acidului clorhidric; g) reducerea retrodifuziunii H^+; h) interacțiunea cu factorul epidermal de creștere. Acțiunea asupra Helicobacter pylori este raportată contradictoriu. Există studii din care rezultă că sucralfatul nu influențează Helicobacter pylori (Lambert și colab., cit. de 25). În alte cercetări, se demonstrează că sucralfatul induce clearance-ul bacterian la 40 – 50% din cazurile tratate (363).

Prostaglandinele, prin mecanismul de citoprotecție sunt recomandate în toate situațiile unde mijloacele de apărare ale stomacului și duodenului sunt deficitare. În cercetările noastre, am observat că după 4 săptămâni de tratament cu Misoprostol (Cytotec^R), ulcerul gastric și duodenal se cicatrizează fără a influența infecția cu Helicobacter pylori (365). Rezultatele cercetărilor noastre au fost confirmate și de alte studii (366).

Antagoniștii receptorilor H_2 reprezintă o clasă de medicamente antiulceroase care asigură o rată înaltă a cicatrizării ulcerului, dar fără a influența recurența. Clearance-ul bacterian indus de acest grup heterogen este foarte scăzut, 2 – 16% (368).

Omeprazolul este cel mai recent antisecretor introdus în „arsenalul" terapeutic al bolii ulceroase.

La Simpozionul Internațional de la Dublin din 1992, s-a ajuns la concluzia că Omeprazolul facilitează eradicarea infecției cu Helicobacter pylori de către Amoxicilină.

După tratamentul cu Omeprazol şi Amoxicilină, infecţia a fost eradicată la 70% din cazuri (367). La 18 luni după eradicare, ulcerul duodenal este în remisie la 93% din cazuri (367). Cercetările privind acţiunea antibacteriană directă a Omeprazolului sunt contradictorii.

Pentru realizarea obiectivelor fundamentale ale tratamentului ulcerului gastric şi duodenal (rata înaltă a vindecării în timp scurt şi prevenirea recurenţei) şi ţinând cont de mijloacele terapeutice existente, se impune respectarea a două principii: a) reducerea secreţiei de acid clorhidric şi pepsină („no acid-no ulcer"); b) eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori (unde există ulcer – există şi Helicobacter pylori).

4. SEMNIFICAŢIA ERADICĂRII INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori prin una din asocierile de medicamente prezentate, are consecinţe clinice, histologice, funcţionale şi umorale.

Evoluţia tabloului clinic în prezenţa şi după eliminarea Helicobacter pylori a fost detaliată la capitolele respective (gastrită, ulcer). Este de remarcat totuşi că în dispepsia non-ulceroasă simptomele dispar la 92% din pacienţii la care s-a realizat clearance-ul bacterian.

Histologic. Mucoasa gastrică populată cu Helicobacter pylori este infiltrată cu polimorfonucleare neutrofile şi celule mononucleare. După eradicarea infecţiei procesul inflamator diminuă progresiv, odată cu dispariţia bacteriei (25). Antibioticele utilizate nu au efect intrinsec asupra mucoasei gastrice. Capacitatea de sinteză a celulelor epiteliale materializată prin grosimea stratului de mucus se ameliorează după clearance-ul bacterian.

Titrul anticorpilor din ser (IgG) scade în 3 – 12 luni de la eradicarea infecţiei. În cazurile în care s-a realizat numai clearance-ul bacterian, nivelul anticorpilor din ser scade temporar, pentru ca apoi să crească din nou (25, 360).

Secreţia de acid clorhidric, gastrină şi pepsinogen este evident influenţată de Helicobacter pylori. În prima săptămână de la infecţie se realizează o hipoclorhidrie, care este reversibilă după eradicarea infecţiei. Gastrina şi pepsinogenul seric cresc semnificativ în prezenţa infecţiei, pentru ca după tratamentul cu antibiotice şi eradicarea bacteriei, nivelul seric al celor doi parametri să se normalizeze (360).

5. VACCINAREA ÎN INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI

În 1991, Czinn şi Nedrud (cit. 24) au încercat imunizarea la animalul de experienţă (şoarece) prin administrarea orală de Helicobacter pylori asociat cu toxina holerică. S-a sperat că se poate induce sinteza de anticorpi din clasa IgG şi IgA. Pe acest model experimental nu s-a obţinut răspunsul imun scontat.

Pe un alt model s-a testat imunizarea faţă de Helicobacter felis. Bacteria a fost inactivată prin sonicare şi asociată cu toxina holerică. Amestecul Helicobacter felis + toxina holerică s-a administrat la animalul de experienţă de 4 ori/lună. Pe acest model experimental, imunizarea a fost realizată în 78% din animale, la care s-a obţinut un titru înalt al anticorpilor, atât în ser, cât şi în sucul gastric.

Pentru obţinerea unui vaccin este necesară respectarea unor condiţii: a) identificarea răspunsului celular şi umoral ce conferă protecţie gazdei; b) selectarea acelor tulpini bacteriene care stimulează imunitatea celulară şi umorală; c) testarea vaccinului pe animal; d) testarea vaccinului pe om.

Îndeplinirea primei condiţii presupune o bună cunoaştere a patogenezei leziunilor induse de Helicobacter pylori. Se pare că aderarea bacteriei de celulă este veriga pato-

Scanned with OKEN Scanner

genetică esențială, ce declanșează ulterior alte mecanisme. Teoretic se susține că dacă imunizarea previne aderarea bacteriei de celula epitelială, se previne și infecția. Aderarea bacteriei se realizează prin intermediul unor receptori specifici, care pot fi de natură glicerolipidică (phosphatidyl ethanolamina). Cercetări mai recente demonstrează că Helicobacter pylori se leagă specific de gangliotetraosyl ceramida și gangliotriosyl ceramida, glicerolipide ce nu au fost găsite în concentrație crescută la nivelul stomacului (231).

În vaccin, ar trebui incluse și straturile ce definesc receptorii de pe suprafața celulei. Heterogenitatea structurală a receptorilor creează dificultăți în obținerea unui astfel de vaccin.

S-a observat că există și o hemaglutinină solubilă, ce mediază aderarea bacteriei la celulă, structură ce ar trebui inclusă în vaccin. Deși aderarea bacteriei este elementul „vital" în declanșarea leziunilor gastrice, în prezent cunoaștem foarte puțin mecanismul și structurile implicate în acest proces patologic.

Răspunsul gazdei la infecția cu Helicobacter pylori este cunoscut. Se știe că la bolnavii infectați crește titrul anticorpilor specifici din clasa IgG și IgA.

Pentru îndeplinirea celei de-a doua și a treia condiții sunt necesare tehnici sofisticate, care să permită selectarea epitopului imunogen și care poate induce răspunsul imun. Exemplu: în cazul vibrionului holeric, pe suprafața celulei s-a identificat un lipopolizaharid care izolat și administrat animalului de experiență induce un răspuns imun protector.

Ideal ar fi să se pună la punct un vaccin care administrat pe cale orală să asigure protecția față de Helicobacter pylori. Acest deziderat nu se întrevede încă.

Deși Helicobacter pylori induce un răspuns imunologic local și sistemic, reinfecția este posibilă. Anticorpii din clasa IgG și IgA al căror titru crește, nu oferă protecție gazdei. S-a observat că proliferarea limfocitelor din sânge la bolnavii infectați este mult redusă după administrarea de Helicobacter pylori inactivat (24). Este posibil ca scăderea ratei proliferării limfocitelor să fie secundară activării celulelor CD8 supresoare. Prin administrarea bacteriei inactivate la persoanele sensibile, leziunile gastrice se pot accentua. Pentru a evita astfel de situații, este necesar în prealabil să fie identificați (prin teste serologice) bolnavii activi sau fost infectați. Prețul de cost ridicat limitează sfera de aplicare a vaccinului pentru prevenirea infecției cu Helicobacter pylori, deși dacă avem în vedere epidemiologia infecției, eforturile ar merita a fi făcute. Gastrita Helicobacter pylori pozitivă interesează aproape 50% din populația globului peste 50 de ani. Pe termen lung, inflamația gastrică conduce la atrofie și metaplazie intestinală. Ultima este precursorul cancerului gastric. Prin vaccinare s-ar putea preveni dezvoltarea și recurența ulcerului duodenal și în aproximativ 60% din cazuri cancerul gastric ar putea fi prevenit (24).

În prezent, ne situăm între două extreme: un optimism naiv și un pesimism nejustificat.

Este cert că prin tehnici moderne de biologie moleculară și inginerie genetică, se va ajunge curând la un vaccin accesibil populației de pe toate meridianele.

Scanned with OKEN Scanner

XV. HELICOBACTER PYLORI TRECUT, PREZENT ŞI VIITOR

Preocupările pentru bacteriile ce populează stomacul datează încă din anul 1893. Studiile efectuate de-a lungul anilor nu au trezit interesul medicilor. Probabil cercetătorii nu au reuşit să-şi pună în valoare rezultatele şi nu au prevăzut consecinţele patogenetice şi terapeutice.

Bacteriile spiralate au fost observate în stomacul mamiferelor încă din secolul trecut. Este surprinzător că în marile laboratoare de histologie unde s-au interpretat mii (poate zeci de mii) de secţiuni histologice de piese de rezecţie gastrică sau fragmente bioptice nu s-a sesizat relaţia dintre această bacterie spiralată şi inflamaţie.

Interpretarea patogenezei bolii ulceroase şi gastritei numai din perspectiva factorilor de agresiune clorhidropeptici şi exogeni (alimentari, antiinflamatoare, alcool etc.) poate au întârziat „redescoperirea" Helicobacter pylori.

Anul 1983 a însemnat începutul unei adevărate „explozii" de cercetări privind rolul Helicobacter pylori în patogeneza mai multor suferinţe gastrice şi duodenale, în special ulcerul şi gastrita.

Astăzi se cunosc o parte din caracteristicile genetice, enzimatice şi patogenetice ale Helicobacter pylori.

Tratamentul şi evoluţia ulcerului duodenal şi gastric au cunoscut o schimbare radicală. Aproape nimeni nu mai pune sub semnul întrebării necesitatea tratamentului antibacterian care completează mijloacele antiulceroase clasice (antiacide, antisecretorii etc). Acolo unde s-a realizat eradicarea infecţiei, rata recurenţei ulcerului a cunoscut o scădere semnificativă.

Incidenţa cancerului gastric a rămas încă neinfluenţată în majoritatea ţărilor. S-a formulat ipoteza privind rolul Helicobacter pylori în cancerogeneză. Timpul de 10 ani de la descoperirea Helicobacter pylori nu permite confirmarea acestei presupuneri. Studiile epidemiologice ce se vor efectua în zonele cu risc mare de cancer gastric (înainte şi după eradicarea infecţiei) vor putea confirma sau infirma ipoteza enunţată. Ar fi un mare succes pentru omenire dacă într-adevăr Helicobacter pylori s-ar dovedi a fi o verigă patogenetică ce iniţiază cancerogeneza gastrică. Rezultatele ar fi similare cu cele obţinute în profilaxia şi tratamentul unor boli infecţioase.

Vaccinarea ca mijloc de prevenire a infecţiei cu Helicobacter pylori reprezintă o speranţă a viitorului. Cercetările de până acum justifică această speranţă.

Timpul este singurul „judecător" în măsură să stabilească locul şi rolul Helicobacter pylori în patogeneza bolilor gastrice şi duodenale.

Scanned with OKEN Scanner

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN THE DISEASES OF THE STOMACH AND DUODENUM

Summary

I. HISTORY

Researchers have been interested in the microorganisms located in the stomach ever since last century. Since 1893, when it was demonstrated for the first time that the stomach of mammals was populated by spiral form bacteria, many researchers demonstrated the presence of different bacteria in the gastric juice. However the low level of knowledge of the epoch did not permit researchers to establish any pathogenetic relationship between bacteria and gastric diseases.

In 1983, the year of historic importance for gastroenterology, Warren and Marshall reported the first results in the „rediscovery" of a spiral form bacterium in the gastric biopsy samples from patients with gastritis and ulcer. This year was the beginning of the *Helicobacter Pylori* „era" in which pathogenetic and therapeutic conceptions were modified. Warren and Marshall are considered and recognized as the „natural parents" of the bacterium Helicobacter Pylori.

II. BACTERIAL POPULATION OF THE STOMACH

Under physiological conditions the human stomach is mostly sterile, except for a postalimentation period when a transitory bacterial population takes place.

The bacterial populating the stomach under certain circumstances may have several sources: salivary, nasal, respiratory, alimentary and faecal. The bacterial spectrum of the stomach depends on the gastric juice pH value and on different diseases developing with hypoclorhydria or aclorhidrya.

In the healthy subjects the gastric juice pH value ranges between 1 and 4. However, immediately postalimentation microorganisms reaching a level of 10^5/ml gastric juice can be detected.

The colonisation of the stomach implies hypoclorhydria or achlorhydria. The conditions occur in patients with operated stomach, chronic atrophic gastritis or gastric cancer.

The bacteria developing in the stomach have an „enzymatic equipment" of the type nitrate-reductant which can change nitrates into nitrites. The nitrite concentration in the gastric juice of patients with gastric cancer and atrophic chronic gastritis is significantly increased. Nitrites react with amines (of alimentary origin or from other sources) and produce nitrozamines which are carcinogen compounds.

III. TAXONOMIC PLACEMENT OF THE BACTERIUM HELICOBACTER PYLORI

As soon as Helicobacter Pylori was isolated, microbiologists tried to place the bacterium in a certain genus. Helicobacter Pylori is similar in many ways to the genus Campylobacter and Wolinella.

Scanned with OKEN Scanner

Under an optic microscope it appears as gram negative, having a spiral form, 2–3 μm in length and 0.5 μm in diameter. Under an electronic microscope it appears as having the form of S,U and cocoid and it has 2–6 unipolarly placed flagella. The bacteria belonging to the Campylobacter genus are spiral in form but have only one flagellum.

The protein and lipid composition of Helicobacter Pylori differs from that of bacteria of the Campylobacter genus. Helicobacter Pylori is different from the Campylobacter genus from a genetic point of view, as well.

Helicobacter Pylori survives over 1–2 hours in an acid pH, while bacteria of the Campylobacter genus die within 10-minutes. Helicobacter Pylori resists in an acid medium due to the urease activity.

Helicobacter Pylori differs from the Wolinella genus as well due to morphological, biochemical and genetic features. Helicobacter Pylori might represent a new genus comprising more species: for man, pig, monkey etc.

IV. GROWING AND DEVELOPMENT CONDITIONS FOR HELICOBACTER PYLORI

Under natural conditions, Helicobacter Pylori develops on the surface of the gastric epithelium, in the gastric crypts and sometimes among the epithelial cells. In the stomach it is distributed to all the parts: antrum, body and fundus. Extragastrically it can be identified in the duodenum, esophagus and Meckel's diverticulum. In the duodenum and esophagus it develops only in zones with gastric metaplasia. Helicobacter Pylori does not grow in zones with intestinal metaplasia. There are specific receptors for Helicobacter Pylori on the gastric epithelial cells, receptors which do not exist on the intestinal epithelial cells. The receptors are denser in adults than in children.

The development of the bacterium is inhibited by biliary acids. Therefore Helicobacter Pylori is more rarely identified in patients with bile reflux.

The source of infection is the ill person or the person carrying the bacterium. Some researchers suggested the possibility that a natural infection pool might occur in animals, too.

Helicobacter Pylori was cultivated and isolated with great difficulty under laboratory conditions. This bacterium grows and multiplies better in a microaerophyl atmosphere: 5% oxygen, 5–10% carbon dioxide, 85% nitrogen and a humidity of about 98%. Under laboratory conditions it is cultivated on selective (solid and liquid) media to which different antibiotics are added to which Helicobacter Pylori is resistant but which prevent the suprainfection with other microorganisms.

In a solid medium, Helicobacter Pylori develops after an incubation period of 3–4 days. It occurs in the form of traslucent colonies, about 1 mm in diameter, greyish in colour and with slight blood haemolysis around it.

When a liquid medium is used, small volumes dispersed on large surfaces are necessary in order to create a microaerophyl atmosphere.

V. ENZIMATIC FEATURES OF HELICOBACTER PYLORI

Each bacteria genus and species has a certain enzymatic „profile". Approximately 44 enzymes have been studied in Helicobacter Pylori.

The urease is frequent in the vegetable kingdom. A great number of bacteria contain urease. The existence of urease in the stomach of mammals has been known since 1924, but its bacterial origin was determined only in 1968. Helicobacter Pylori has an intense

Scanned with OKEN Scanner

urease activity. In our research work we noted that gastric juices of man have urease activity but this activity is absent in patients with Helicobacter Pylori infections. Urea is the substratum of urease. The urease hydrolyses urea and the result of this reaction is ammonia. When Helicobacter Pylori is present the level of urea in the gastric juices decreases and that of ammonia increases. A recent report demonstrated that Helicobacter Pylori could generate biocarbonate and ammonium and use up hydrogen ion. The ammonia is used by Helicobacter Pylori as a source of nitrogen for protein synthesis.

The urease activity may be used for diagnostic purposes. At present there are more diagnostic processes based on the urease activity.

Helicobacter Pylori has other enzymes as well: alkaline phosphatase, catalase, oxydase, alcohol-dehydrogenase,phospholipase A_2, gamaglutamiltranspeptidase, protease etc.

The enzymatic „constellation" of Helicobacter Pylori differs from that of all the other species belonging to the Campylobacter genus. These enzymatic characteristics lead to certain pathogenetic features of Helicobacter Pylori.

VI. IMMUNE RESPONSE OF THE HOST TO HELICOBACTER PYLORI INFECTION

The immune system of the infected host reacts by unleashing the local and systemic mechanisms of protection. The anti Helicobacter Pylori antibodies in the serum of patients point to the humoral systemic response. The Helicobacter Pylori infection leads to the synthesis of antibodies belonging to the classes IgG, IgA and sometimes IgM. The high titre of IgG antibodies may occur as a result of the infection with some species of Campylobacter. After the inflammatory process has disappeared, the antibody titre is still high for over a year.

The incidence and titre of the anti Helicobacter Pylori antibodies increase as people age so that after the age of 60 over 50% of the population have antibodies. There is a significant correlation between the level of serum antibodies and the severity of the antral gastric lesions.

In spite of the increase in the anti Helicobacter Pylori antibody titre, a patient may be reinfected several times during his lifetime without being protected by the immunity acquired on the previous infections. This phenomenon might reflect a deficiency of the cellular immunity. A recent report demonstrated that in infected patients there is a significant decrease in the proliferation rate of the sanguineous mononuclear cells as a response to the bacterial antigen. These results point to a deficient response of the sanguineous T cells to the antigen stimulus of the Helicobacter Pylori type.

Under physiological conditions, the stomach is protected against bacterial infection by several mechanisms: gastric acidity, mucus layer, lysozyme and IgA. In patients infected with Helicobacter Pylori the gastric mucosa contains macrophage cells. Interleukine-8 has a chemotactic role and it activates the neutrophil cells. The secretions of interleukine-8 in the gastric epithelium increase in patients infected with Helicobacter Pylori. These results lead to the hypothesis that this bacterium stimulates the gastric expression of interleukine-8. The level of the interleukine-8 secretion in the mucosa is correlated to the infiltration neutrophil cells.

By means of the immunoperoxidase technique was noted that the antibodies of the classes IgG and IgA in the gastric mucosa are adsorbed on the surface of the bacterium.

The systemic and local immune response and the inflammatory reaction in the gastric mucosa reflect the effort of the organism to eliminate the bacteria.

Scanned with OKEN Scanner

The detection of an increased titre of anti Helicobacter Pylori antibodies may have two meanings: a) active infection with histological correspondence (gastritis); b) Helicobacter Pylori is absent in the gastric mucosa but the patient has had a recent infection episode.

VII. EPYDEMIOLOGY OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI

The source of infection accepted at present is the infected man (either ill or only asymptomatic carrier). Some researchers suggested that animals could also be a possible source of infection. Helicobacter Pylori has already been isolated from monkeys and a species of weasel.

Infected water can also be a source of infection. The association of the Helicobacter Pylori infection and the source of the water has been demonstrated in Peru. The bacterium can survive in river water for at least one week.

Helicobacter Pylori is transmitted orally. Transmission through drinking water also points to the oral way of transmission. Iatrogenic transmission through medical instruments is well demonstrated (gastroscopy, pH-test, stomach tubes). The medical staff coming into contact with digestive secretions is more frequently exposed to infections with Helicobacter Pylori.

At an intrafamilial level, the bacterium can be transmitted from one member of the family to others. We have studied 10 families: in 6 of these both husband and wife were infected (60%), in 3 of them only one was infected (30%). Our study included 22 members of a family. Helicobacter Pylori was identified in 17 of these (77%). In another study including 33 members of a family the incidence of the infection was 81%. The intrafamilial incidence of the infection differs according to ethnic factors, specific customs and traditions; these factors could account for the variability of the intrafamilial infection.

The incidence of the infection is significantly higher in institutions for the mentally handicapped than among healthy people.

Through retrospective and prospective serological tests the existence of a high titre of anti Helicobacter Pylori antibodies was determined even in healthy subjects. The incidence of the infection increases with age.

Approximately 1% of the world population is infected annualy. In 50% of the infected patients the bacterium is spontaneously eradicated; the other 50% remain carriers.

We have also noted a season – related variation of the Helicobacter Pylori infection. There are two maximum values in spring and autumn corresponding to the more frequent reactivation of ulcerous diseases.

Smoking, alcohol, antiinflammatory drugs have no effect upon the Helicobacter Pylori infection but their „gastro-aggressive“ effect can interfere with that of the bacterium.

The rate of infection is not higher in non-digestive diseases such as: haematological diseases, liver diseases, immunodeficiency syndromes, chronic renal failure etc, as to the control subjects.

VIII. DIAGNOSIS OF THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI

The diagnostic methods used at present can be classified in two categories: a) direct techniques – permitting visualisation of the bacteria (e. g. histology, smear isolation on culture media etc); b) indirect techniques – through which a metabolic product and antibodies are objectified (urease test, serological test, breath test).

For the diagnosis of the infection on histological sections different stains are used such as: Warthin-Starry (silver impregnation), Warthin-Faulkner, May-Gründwald-Giemsa, Orange-acridil, Gram, Hematoxilene-Eosine and a series of immunohistochemical techniques. The following techniques are used in order to stain the gastric smear: May-Grunwald-Giemsa, Gram, Hematoxilene-Eosine, Acridil-orange. We were the first to introduce and adopt the Wayson staining.

The sensitivity and specificity of these techniques vary within large limits: 50—93% and 86—100% respectively.

When the cultivation is performed on selective culture media, the sensitivity to different antibiotics can be tested. The sensitivity of the method depends on the medium in which the transport from the gastroenterology laboratory to the microbiology one is performed. Physiological saline and 5% glucose solution may be used as transport media. The disadvantage of this method is the fact that the bacterium multiplies slowly and the results can be obtained only after 3—4 days. The sensitivity of this method is 75—100%, while its specificity is 100%.

The breath test depends on the urease activity of the bacterium. Carbon dioxide and ammonia are obtained through the hydrolysis of urea. The carbon dioxide is eliminated through the expired air. By marking the urea with one of the carbon isotopes (^{14}C or ^{13}C) the hydrolysis of urea can be monitored by analysing the expired air. There is a number of calculus formulae by which $^{14}CO_2$ or $^{13}CO_2$ in the expried air can be computed. The results are given in percentage of ^{14}C or ^{13}C in the expired air as to the ^{14}C or ^{13}C administered before hand. The ^{13}C isotope is not radioactive, while ^{14}C is radioactive. The dose of ^{14}C usually administered in such cases is about 1/10 of the radiation dose administered to a patient during a single abdominal radiography.

The breath test has advantages as to the ELISA test as it always reflects the active infection and not an anterior episode, it permits monitoring of patients treated with antibiotics.

Although more expensive, the ^{13}C test has the advantage of not being radioactive, therefore it can be used in children and pregnant women. The sensitivity of the breath test is 95—98% while its specificity is 98—100%.

The serological test is based on the principle of identifying anti-Helicobacter Pylori antibodies. Four serological diagnostic techniques are known at present: ELISA, the passive haemagglutination test, the latex agglutination test, and the complement fixation test.

The accuracy of the serological test depends on the nature of the prepared antigen and on the antibody class to be tested. The bacterial antigens which produce antibodies are multiple: the protein in the flagella, the surface protein, the protein in the flagella sheath etc.

The serological test can be used for screening of the patients infected with Helicobacter Pylori. The antibody titre does not decrease immediately after eradication of the infection. The disadvantage of this technique consists in the impossibility to distinguish between active and inactive infections. It has a sensitivity of 71—100% and a specificity of 63—100%.

The urease test is the technique which is most frequently used in all hospitals owing to its reduced cost and to its simplicity. Helicobacter Pylori contains urease which hydrolyses urea, thus producing ammonia and bicarbonate. Both substances reduce the acidity of the medium. The changes in pH levels is determined by means of a colour indicator. The urease

Scanned with OKEN Scanner

test has lately been improved and diversified. More diagnostic tests have been worked out; the late urease test (LUT), the immediate urease test (IUT), the CLO-test, CP-test etc. The sensitivity of the urease test ranges between 50–100% and its specificity between 84–100%. We have noted that there is a correlation between the number of bacteria in the biopsy section (number of bacteria/microscopic field) and the positive reaction time of the urease test.

The urea and ammonia in the gastric juice are not reliable parameters for the diagnosis of the Helicobacter Pylori infection.

The polymerase reaction in the stool is a recently introduced technique and it is useful in epidemiological studies as well as in detecting the manner in which the infection is transmitted.

IX. HELICOBACTER PYLORI: POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS

The mechanisms through which Helicobacter Pylori interacts with gastric and duodenal structures arise from the morphological and enzymatic characteristics and the release of toxins.

The capacity of the bacterium to adhere to the epithelial cells causes the occurrence of lesions at the level of different cellular structures.

Its spiral form and its cilia confers distinct features, such as mobility in a viscous medium, to the bacterium.

Due to its enzymatic structure Helicobacter Pylori can survive in the acid medium of the stomach.

The Helicobacter Pylori toxins are of proteic nature and they have been proved by in vivo and in vitro studies.

1. INTERACTION OF HELICOBACTER PYLORI WITH THE CHLORHYDRO-PEPTIC AGGRESSION FACTORS

The stomach of most mammals secretes hydrochloric acid. Immediately after infection hypochlorhydria or achlorhydria occurs. The phenomenon is reversible after eradication of the infection. Helicobacter Pylori can produce achlorhydria through a number of mechanisms: a) histamine depletion from the gastric mucosa: b) direct action of a bacterial toxin upon a parietal cell; c) inhibition of the H^+/K^+ – ATP-ase by the ammonia ion; d) inhibition of the tricarboxylic acid cycle; e) H^+ neutralisation by the ammonia ion; f) gastric destruction; g) H^+ retrodiffusion in the interstice.

During the Helicobacter Pylori infection the value of seric gastrin increases but it decreases to normal values after eradicating the infection.

Hypergastrinaemia is achieved by means of several mechanisms: a) alkaline microclimate on the surface of the gastric epithelium; b) hyperplasia of G cells; c) inhibition or reduction of the number of antral D cells; d) direct stimulation of G cells by a bacterial factor; e) inflammatory infiltrate around the G cell; f) interleukine-1B.

In patients infected with Helicobacter Pylori the seric pepsinogen I increases. Just as in the case of gastrin it returns to normal values as soon as the infection is eradicated. Helicobacter Pylori stimulates the pepsinogen secretion through the following mechanisms: a) increased gastrin secretion; b) urease activity through the ammonia ion; c) inflammatory infiltrate around the zymogen cells.

Scanned with OKEN Scanner

2. IMPACT OF HELICOBACTER PYLORI ON THE MEANS OF PROTECTION OF THE STOMACH

The balance between the aggression factors and the means of protection is modified due to the impact of the bacterium with the main protection means of the stomach.

The adhesion of the bacterium to the gastric epithelial cells is a pathogenetic mechanism. The studies carried out on sections of antral gastric mucosa report three types of adhesion of the bacterium to the epithelial cells: a) adhesion through a "pedestal"; b) adhesion taking place through a recess in the epithelial cell; c) the bacterium adheres to the cell in a zone where microvilli disappear but the cell outline is not modified.

In 67% of the cases the bacterium adheres to the cell through "attaching", in 17% of the cases through a recess in the epithelial cell and in 16% of the cases through a "pedestal". The bacteria adhering to the cell produçe degenerative phenomena ("frayed" aspect of the cell, increased nucleus/cytoplasma ratio, pushing of the nucleus towards the apical extremity of the cell). Simultaneously a depletion of the cell mucus is noted. A specific consequence of the bacterium adhension is the occurence of intracellular cystic spaces, the significance of which is not known.

The gastric mucus is the first structure of gastric mucosa barrier that comes into contact with the intralumenal factors. In infected patients the thickness of the mucus layer on the gastric epithelium surface is much reduced. Owing to its enzymatic "equipment" (phospholipase A and C, mucinase peptidase), Helicobacter Pylori modifies the chemo-physical properties of the gastric mucus.

Helicobacter Pylori stimulates the synthesis of prostaglandins of the series E. At least three mechanisms account for the increased synthesis of prostaglandins: a) release of arachidonic acid from the epithelial cell membrane under the action of the bacterial phospholipase A; b) release of arachidonic acid owing to the effect of ammonia upon the cellular membrane; c) a protection (adaptation) mechanism to an aggressive factor.

Another gastric structure modified by Helicobacter Pylori is the gastric epithelium. Ammonia and lysolecithin have direct cytotoxic effect upon epithelial cells.

Recent researches suggest the possibility that Helicobacter Pylori could produce epithelial lesions by means of a cytotoxic factor. Helicobacter Pylori isolated from patients with duodenal ulcer has a higher cytotoxicity than the bacteria isolated from patients with no ulcer. From the point of view of cytotoxicity, Helicobacter Pylori is classified into two groups: cytotoxic bacteria and non-cytotoxic ones. The cytotoxic factor has a proteic nature.

The proliferation index of the gastric epithelial cells increases when the bacterium is present. This kind of impact of the bacterium upon the gastric epithelium points out the following two aspects: a) effect of the bacterium on the proliferative behavior of the epithelium; b) the possibility of passing to neoplasia.

The integrity of component parts of the gastric mucosa barrier depends on the degree of oxygenation and on the nutritional supply. Some researchers claim that Helicobacter Pylori could produce vascular lesions and thus could cause ischaemia of the mucosa.

3. GASTRIC MOTILITY IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Studies concerning the role of Helicobacter Pylori in quickening or delaying gastric emptying are contradictory. A member of studies demonstrate that Helicobacter Pylori does not influence the gastric emptying. We have studied gastric emptying for solid food

Scanned with OKEN Scanner

(scintigraphy). The delay in gastric emptying is correlated with the severity of the infection. When the urease test is positive during the first 30 minutes, gastric emptying is very much delayed. Gastric stasis leads to hypergastrinaemia.

4. IMMUNE PATHOGENETIC MECHANISM IN THE INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI

In Helicobacter Pylori infections the immune response of the host varies.

There is no HLA-DR in the epithelium of the normal stomach. In Helicobacter Pylori infections HLA-DR is present in the beginning at the level of the gastric gland neck and then it advances to the crypts and eventually to the surface epithelium. In the type B gastritis, the gastric mucosa can change to positive HLA-DR and surface epithelium can become antigenic. Under such circumstances the Helicobacter Pylori antibodies cross react with the gastric epithelial cells.

Gastric lesions caused by Helicobacter Pylori through an immune mechanism imply both components: umoral (antibodies) and the cellular one.

5. IMPACT OF HELICOBACTER PYLORI ON THE GASTRIC ENDOCRINE SYSTEM

The relationship between Helicobacter Pylori and the gastroduodenal endocrine system has not been much studied. Most of the researchers were interested in the influence of the bacterium upon the G cells and upon the secretion of gastrin.

We have studied the behaviour of enterocromaphin-like cells (ECL) in the gastric mucosa of patients with Helicobacter Pylori infections and gastritis. The increase in the number of ECL cells is correlated with the severity of the gastritis. The incidence of Helicobacter Pylori infections increases with age. At the same time a rise in the number of ECL cells has been noted. A hyperplasia of ECL cells has been noted in infected patients. The most probable mechanism by means of which Helicobacter Pylori causes the proliferation of ECL cells seems to be hypergastrinaemia.

6. COULD THE EOSINOPHIL MEDIATE THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI UPON GASTRIC MUCOSA?

The granules in eosinophils contain the so-called “major basic proteins” which are cytotoxic. Iga is a strong stimulator for the degranulation of eosinophils. As a response to the Helicobacter Pylori infection the synthesis of IgA increases. In order to explain the destructive effect of the bacterium mediated by the eosinophil upon the gastric epithelium, the following hypotheses have been suggested: a) the accumulation of eosinophils in the gastric mucosa is caused by eosinophilic factors released by inflammatory cells; b) IgA adheres to eosinophils; c) degranulation and release of major basic proteins take place as a result of the IgA eosinophil interaction.

7. THE ROLE OF IgE IN THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION

In 69% of the infected patients specific IgE were identified in the serum, in 84% of the cases the IgE were bound to basophils. The bacteria can induce the release of histamine from basophils and mast cells by means of an IgE mediated mechanism. IgE can act as a mediator for Helicobacter Pylori in inducing stomach inflammation by activating mast cells.

Scanned with OKEN Scanner

X. HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS IN CHILDREN

Children have a lower incidence of Helicobacter Pylori infections than adults. However, the risk of intrafamilial transmission is higher in children than in adults. The rate of infection is also influenced by socio-economic conditions and intellectual background. There is a reverse correlation between the level of education and the Helicobacter Pylori infection. Just as in adults age is a factor influencing the rate of infection.

The same diagnostic techniques are used in diagnosing infections in children. However, non-invasive techniques are usually selected.

3. CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS

Epigastric pain occurs in 86,6% of the children, vomiting in 13.3%, anorexia and weight loss in 4.4%. About 8.8% of the cases are asymptomatic.

The most common manifestation is recurrent abdominal pain sometimes occurring in the form of chronic painful abdomen. Haematemesis is a manifestation that can sometimes complete the clinical description of the symptoms of the infected patients.

Gastritis more frequently explains the subjective manifestations of children.

In 57% of the children antral gastritis associated with Helicobacter Pylori is represented by the nodular aspect on endoscopy. The nodules are about 1–2 mm in size and they can sometimes have pseudopolypoid aspect. In children the Helicobacter Pylori infection can have three endoscopic aspects: nodular antral gastritis; with petechial images (congestion); normal mucosa.

From a histological point of view, gastritis is characterized by a mixed cellular infiltrate consisting of: plasmocytes, lymphocytes, neutrophils and seldom eosinophils. The nodular endoscopic image histologically corresponds to the hyperplasia of lymphoid follicles.

Duodenal ulcer of children has clinical expression only after the age of 18–20, except for the cases when the child has an ulcerous genetic "heritage" from both parents. If Helicobacter Pylori is associated with the genetic "heritage" there is a higher risk of ulcerous disease as early as childhood. The incidence of duodenal ulcer in children is 1.75–29%. Helicobacter Pylori is associated with the recurrence of duodenal ulcer. Gastric ulcers are more rarely identified in children. Exudative enteropathies have been diagnosed in children with acute gastritis and Helicobacter Pylori.

XI. DISEASES ASSOCIATED WITH HELICOBATER PYLORI

1. GASTRITIS

Gastritis is a diagnosis frequently used by clinicians and histologists, all over the world.The concept of gastritis has developed since the first histological studies on gastric resection samples.

Gastritis is usually classified according to clinical, endoscopic, morphologic and aetiological criteria. The most well known classification identifies three types of gastritis: a) erosive gastritis; b) non-erosive gastritis; c) specific gastritis.

After Warren and Marshall had discovered Helicobacter Pylori in 1983, previous classifications were revised and a pathogenetic and aetiological classification was sug-

gested. The main types of chronic gastritis deriving from this classification are: a) chronic gastritis type A (autoimmune); b) chronic gastritis type B (bacterial); c) chronic gastritis tip C (Chemical: biliary reflux, alcohol, antiinflammatory drugs etc).

1.1. Chronic gastritis type A

This type of gastritis is associated with pernicious anaemia. Parietal anticell antibodies are identified in 60–88% of the cases. From a functional point of view it develops with histamino-refractory achlorhydria and hypergastrinaemia. From a histological point of view it is characterized by glandular atrophy, absence of parietal cells and intestinal metaplasia. The antral mucosa can be normal or with gastritis of a lower degree of severity than in the gastric body.

Initial studies reported that Helicobacter Pylori is rarely identified in the chronic autoimmune gastritis associated with pernicious anaemia (3.5–21.4). Anti Helicobacter Pylori antibodies (class IgG) were determined through serologic tests in 86% of the patients. These results point out at least three aspects: a) patients with atrophic chronic gastritis of the body have had at least one episode of Helicobacter Pylori infection; b) the development of gastric lesions towards atrophy eliminates the bacterium; c) the atrophic chronic gastritis represents the final stage of superficial gastritis associated with Helicobacter Pylori.

Superficial chronic gastritis at the level of the gastric body develops in most cases towards atrophy.

Chronic gastritis type A can develop and eventually a part of the patients may present clinical symptoms of pernicious anaemia.

1.1. Chronic gastritis type B

The main aetiological agent of this type of gastritis is Helicobacter pylori.

The incidence of the Helicobacter Pylori infection ranges between 77.9% and 98%. The incidence determined in our studies is lower – 62.7%

The correlation between Helicobacter Pylori and the degree of activity of the gastritis should be noted. Thus, in active chronic gastritis the incidence may be of up to 99%.

Endoscopic suggestive images of the inflammatory process are noted: congestion of the mucosa (diffuse, petechial) antral erosions (acute, chronic).

The histological examination of the mucosa points out some characteristic features: a) cryptitis and cryptic abscess; b) relative decrease in the number of lymphocytes; c) increase in the incidence of lymphoid follicles; d) relative increase in the number of plasmocytes; e) reduction of mucus in the gastric epithelial cells.

The natural evolution of gastritis type B is correlated with the presence or absence of Helicobacter Pylori. In the beginning the gastritis is superficial but if the infection persists the disease develops into atrophic chronic gastritis. Helicobacter Pylori is gradually eliminated due to the occurrence of intestinal metaplasia. Therefore, atrophic chronic gastritis is a "sequela" of the Helicobacter Pylori infection.

1.3. Chronic gastritis type C

This type includes; reflux gastritis, post-medication (antiinflammatory drugs) gastritis and alcoholic gastritis.

Scanned with OKEN Scanner

Reflux gastritis is caused by the regurgitation of the duodenal (intestinal) content into the stomach. In patients with anatomically normal stomach, duodenal reflux occurs in 8.5–21% of the patients with digestive and extra-digestive diseases.

After gastric resection, the reflux occurs in 25–100% of the cases, depending on the operative technique.

Reflux gastritis has mixed aetiology. The pathogenesis of the disease implies two factors: the chemical one and bacterial one.

The chemical aggression is carried out by biliary acids, lysolecithin, pancreatic proteases and pancreatic A phospholipase. In the beginning researchers maintained that there is an incompatibility of Helicobacter Pylori with duodenogastric reflux. Later this incompatibility was proved to occur at a certain concentration of biliary acids and lysolecithin in the gastric juice.

The incidence of Helicobacter Pylori infections in reflux gastritis ranges within the limits of 22–48.4% depending on the operative technique and on how long ago the operation had been performed.

From a histological point of view reflux gastritis is characterized by some features: a) foveolar hyperplasia; b) vasodilatation and congestion in the lamina propria; c) interstitial oedema; d) reduced number of (acute or chronic type) inflammatory cells; e) lipid islets in the gastric epithelium; f) intramucous cystic dilatation.

Post-medication gastritis (antiinflammatory drugs) is an acute disease of the gastric mucosa.

The incidence of the infection with Helicobacter Pylori in patients treated with antiinflammastory drugs is 15.5–56%. Corticosteroids facilitate the infection with Helicobacter Pylori.

The mechanisms of action of Helicobacter Pylori and of antiinflammatory drugs converge in at least four pathogenetic elements: a) inhibition of the synthesis of mucus; b) induction of vascular lesions; c) release of free radicals of oxygen; d) delaying of gastric emptying.

Alcoholic gastritis is the third kind of gastritis included in the chronic gastritis type C. In chronic abuses of ethanol the incidence of Helicobacter Pylori infection ranges between 29% and 72%. The interaction of alcohol with Helicobacter Pylori leads to the development of predominantly antral gastric lesions.

From a histological point of view the lesions are characteristic of the gastritis type C but they also have some specific features. The main feature of alcoholic gastritis is the subepithelial haemorrhage. Helicobacter Pylori has been identified in 75% of the cases at the sites of subepithelial haemorrhage and in 80% of the cases at 1–3 cm distances from these lesions.

The pathogenetic relationship between alcohol and Helicobacter Pylori is performed by the free radicals of oxygen.

2. LYMPHOCYTE GASTRITIS RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

This type of gastritis was described as a new entity in 1986 and it is characterized by the infiltration of the epithelium with lymphocytes.

The pathogenesis of lymphocyte gastritis is based more on speculations and less on arguments. Owing to the fact that in some patients the titre of anti Helicobacter Pylori antibodies is higher, pathogenetic correlations with this bacterium have been suggested. The presence of T lymphocytes in the gastric epithelium could be the response to a lumenal antigen. The nature of this antigen is unknown. Some researchers have suggested that Helicobacter Pylori is a foveolar stimulus (but not the only one) that leads to the development on lymphocyte gastritis.

The incidence of the infection ranges between 20% and 41%. The endoscopic image is represented by more prominent mucosal folds with small nodules (rugged folds). In order to define these endoscopic lesions the term "varioliform gastritis" has been used. According to the localization of the nodular lesions, three forms of "varioliform gastritis" have been described: the antral one, that of the gastric body and the diffuse one.

It is easily recognizable on histological examination. Both the surface epithelium and the foveolar one are infiltrated with lymphocytes. In order to make a diagnosis of lymphocyte gastritis a minimum limit of 30 lymphocytes/100 epithelial cells has been established.

The evolution of lymphocyte gastritis is not known. It is also possible that the endoscopic lesions disappear but the histological "stigma" of lymphocyte gastritis remains.

3. CONGESTIVE GASTROPATHY RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

This disease is often diagnosed in patients with portal hypertension. It is considered to be the cause of upper digestive haemorrhage in 20% of the patients. After sclerotherapy it develops in about 6–9 months. After the obstruction of the esophageal varices, the blood finds another drainage route. This mechanism accounts for the ectasia of the capillaries after sclerotherapy.

The incidence of the infection with Helicobacter Pylori is 26–79%. The associated infection represents a risk factor in the development of gastric mucosa lesions.

The endoscopic images obtained are due to the venous congestion and to the dilatation of the capillaries. More frequent signs are hyperaemia of the mucosa with a mosaic pattern (snake skin), erosions, oedema and microhaemorrhages.

On histologic examination it has been noted that the capillaries are dilatated in all the layers of the mucosa.

The evolution of congestive gastropathy depends on the portal pressure.

XII. GASTRIC AND DUODENAL ULCER RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The pathogenesis of the ulcerous disease is based on many factors. Conventionally, pathogenetic factors are classified in two groups: a) aggression factors; b) protection (resistance) factors. The aggression factors group includes Helicobacter Pylori. In 1910 Schwartz set forth the maxim "No acid, no ulcer". Now that the mechanisms by which Helicobacter Pylori intervenes in the pathogenesis of ulcers are known to a great extent, we can say: where there is ulcer, there is Helicobacter Pylori, or to paraphrase Schwartz's maxim; "No Helicobacter Pylori, no ulcer".

1. DUODENAL ULCER

The association of antral gastritis with duodenal ulcer has been known for over 40 years. What was not known were the pathogenetic factors that induced the antral inflammatory process. It is accepted now that Helicobacter Pylori is the "initiator" of antral gastritis. However the question remains of how Helicobacter Pylori which induced antral gastritis intervenes in the pathogenesis of duodenal ulcer. Recent studies pointed out that in the duodenum of healthy persons and especially in that of patients with duodenal ulcer there is gastric metaplasia (incidence of 64% in healthy subjects and of 72–90% in patients with duodenal ulcer). Duodenal ulcer develops at the sites of gastric metaplasia. Therefore it can be said that the duodenal ulcer is in fact a "gastric ulcer" displaced in the duodenum.

In patients with duodenal ulcer, the incidence of the bacterium in the duodenum is 83–85%. In the beginning the infection occurs in the antrum from where it is transmitted in the duodenum. The incidence of Helicobacter Pylori infections in the antral gastritis associated with duodenal ulcer is 77–98%.

Helicobacter pylori lends a number of characteristic features to the evolution of duodenal ulcer: a) prolonged history with symptoms which are only partially influenced by the treatment with antacids and antisecretory drugs; b) low rate of healing after 4–6 weeks'treatment; c) high recurrence rate; d) high frequency of complications.

2. GASTRIC ULCER

Gastric ulcer differs from the duodenal ulcer from the pathogenetic point of view. In gastric ulcer the protection means of the stomach are deficient.

Gastritis is the pathogenetic link by means of which Helicobacter Pylori induces gastric ulcer. Helicobacter Pylori populates the gastric antrum and body. Initially antral gastritis is more severe than that of the gastric body. It has been demonstrated that after an evolution of 12 years the incidence of the antral infection decreases by 63% in patients with gastric ulcer. At the level of the gastric body it decreases by only 5%.

Another significant pathogenetic link in gastric ulcer is considered to be duodenogastric reflux.

The incidence of Helicobacter Pylori infections in the antral mucosa of patients with gastric ulcer is 57–85%. We have noted that the diameter of the Helicobacter Pylori positive gastric ulcer is significantly larger than that of ulcers in uninfected patients.

According to the predominant factors, there are two categories of gastric ulcer: a) Helicobacter Pylori positive gastric ulcer in aproximately 70% of the patients, with low score of duodenogastric reflux; from a histological point of view, it is associated with active gastritis in the gastric antrum and body; b) Helicobacter Pylori negative gastric ulcer in aproximately 30% of the patients, with a high score of reflux; from a histological point of view chronic gastritis type C is predominant.

The pathogenesis of gastric ulcer should not be interpreted only from the point of view of the functional and morphological changes induced by Helicobacter Pylori. Each patient has a „constellation" of factors that individualize the disease.

3. DUODENITIS – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The most frequent substrate of non-ulcerous dyspepsia is gastritis followed by duodenitis or by an association of the two entities.

Peptic duodenitis is an inflammation of the duodenal mucosa, inflammation which is usually bulbar thus accounting for the fact that it is also referred to as bulbitis.

Duodenitis develop in cases in which the metaplasic epithelium (gastric metaplasia) is populated by Helicobacter Pylori – gastritis in the duodenum („duodenal gastritis").

The incidence of the duodenum population with Helicobacter Pylori is 12–92%. There are two explanations for the large range of incidence: a) gastric metaplasia is petechial and when a single biopsy sample is taken false negative results are being obtained; b) Helicobacter Pylori often has cocoid form being thus identified with difficulty in histologic examination.

XIII. MALIGNANT LESIONS OF THE STOMACH RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The studies concerning the aetiopathogenesis of gastric cancer have had and still have as the main purpose the identification of the risk factors. Until 1983 some ingredients in food were considered to be responsible for the induction of the neoplastic process. A new pathogenetic hypothesis was worked out as to the gastric cancer after the discovery of Helicobacter Pylori. This bacterium is considered to be the initial element in the complex pathogenetic chain the final lesion of which is gastric cancer.

The changes in the gastric epithelium precede the gastric cancer by many years. Atrophic chronic gastritis caused by the Helicobacter Pylori infection (as well as by other factors) is considered to be a precancerous lesion especially through the associated lesions: intestinal metaplasia and dysplasia.

The intestinal metaplasia is a precancerous lesion that was described as early as 1883 by Kupffer.

The incidence is variable, ranging between 40–70% in patients with different gastric and duodenal diseases and 3% in healthy subjects.

The incidence of Helicobacter Pylori infections in patients with intestinal metaplasia has a wide range of 9–92%. The highest percentage is determined by means of serologic tests. Helicobacter Pylori does not develop at the sites of intestinal metaplasia. After the occurrence of intestinal metaplasia the bacterium leaves its „natural residence" leaving behind the humoral stigma – antibodies and the precancerous lesion in the stomach. „Where there is intestinal metaplasia there once was Helicobacter Pylori".

The epithelial dysplasia is a precancerous lesion characterized by three types of histological modifications; atypical cells, abnormal differentiation, disorganization of the gastric mucosa achitecture.

The incidence of the Helicobacter Pylori infections is 73–100%. The relationship of dysplasia with Helicobacter Pylori is verisimilar if we take into account the fact that the bacterium is preponderently localized in the fovcolar zone where cellular multiplication and differentiation take place.

2. GASTRIC CANCER

Most epidemiological studies prove the association of Helicobacter Pylori with gastric cancer.

In children below the age of 5 in the zone with high gastric cancer risk, the incidence of infection was 51%, while in the low risk zone it was only 22%.

Scanned with OKEN Scanner

Chronic infections (since childhood) can be considered to be responsible for the high incidence of gastric cancer. In adults with gastric cancer the incidence of infection is 19–80%. The wide range of incidence is accounted for by the variety of diagnostic techniques.

Several studies suggested the intimate machanism of action: a) rapid turnover of the cells in the gastric epithelium infected with Helicobacter Pylori; b) lesions at the DNA level; c) higher sensitivity of the gastric mucosa to exogenous or endogenous mutagens etc.

The succession of gastric lesions could therefore be the following: superficial chronic gastritis → atrophic chronic gastritis → intestinal metaplasia → dysplasia → GASTRIC CANCER

3. GASTRIC LYMPHOMA

Primary gastric lymphomas arise from the lymphoid tissue of the gastric mucosa. A lot of recent researches report the association between the primary gastric lymphoma and Helicobacter Pylori.

The incidence of the Helicobacter Pylori infection is 92–100%.

The hypothetical mechanism through witch Helicobacter Pylori is implied in the pathogenesis of gastric lymphoma seems to be the following: a) the chronic inflammation in response to the infection with Helicobacter Pylori leads to the proliferation of B cells and to the formation of lymphoid follicles or aggregates, b) the participation of some mutagenic factors that could accelerate the evolution to malignancy is also possible.

4. BARRET SYNDROME RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The term Barret epithelium reflects the metaplastic transformation of the stratified pavement epithelium in the distal esophagus into columnar epithelium.

From a histological point of view the Barrett type epithelium is characterized by cellular heterogenity including: mucous cells, goblet cells, parietal cells, zymogenes cells and neuroendocrine ones. Helicobacter Pylori occurs only in the gastric type epithelium. The incidence of infection is 19–65%. It is more frequent in young subjects. The bacterium is believed to "migrate" from the stomach into the esophagus only when there are optimum multiplication conditions there.

The Barrett type esophagus is a precancerous state. It is not known to what extent the bacterium hastens the evolution towards neoplasia.

5. MECKEL'S DIVERTICULUM RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The gastric mucosa is frequently diagnosed in Meckel's diverticulum where it can be associated with peptic ulcerations. The diverticulum can be symptomatic or it is diagnosed incidentally (on the occasion of surgical interventions in the abdomen). It becomes symptomatic in diverticulitis, ulcer, perforations, tumours etc.

The incidence of Helicobacter Pylori is 10–30%. The acute or chronic inflammation (diverticulitis) is determined in 2–61% of the patients with symptomatic Meckel's diverticulum.

Scanned with OKEN Scanner

The Helicobacter Pylori colonization of the diverticulum mucosa explains at least three phenomena: a) development of the bacterium in other conditions then gastric ones; b) the possibility of oral-faecal transmission; c) maybe it is the main cause of diverticulitis.

6. NON-ULCEROUS DYSPEPSIA RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

Non-ulcerous dyspepsia is a heterogenous nosologic background. The criteria for the inclusion of a patient in the non-ulcerous dyspepsia syndrome differ from one country to another. At present Helicobacter Pylori is considered to be the main cause of non-ulcerous dyspepsia. The incidence of infection is 45–79%. The histological substrate is the active or inactive chronic gastritis which may induce motility disturbances (gastric stasis), duodenogastric reflux and gastro-esophageal reflux.

7. UPPER DIGESTIVE HAEMORRHAGE – RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI

The main causes of gastric and duodenal upper digestive haemorrhage are: gastric and duodenal ulcer, gastritis, duodenitis and gastric cancer.

The most frequently encountered risk factors are: antiinflammatory drugs, smoking and alcohol abuse. The incidence of Helicobacter Pylori infection in patients with upper digestive haemorrhage is 10% in children and 96% in adults.

Therefore Helicobacter Pylori is considered to be a risk factor in upper digestive haemorrhage.

XIV. TREATMENT OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION

The antibiotic treatment may lead to two phenomena: clearance and eradication of the bacterium.

Clearance means the absence of the bacterium in the gastric biopsy at the end of the antibiotic treatment.

Eradication of the bacterium reflects the absence of the bacterium in the gastric biopsy sample a month after stopping the treatment.

Since the discovery of the bacterium three treatment diagrams have been worked out: monotherapy, double association, triple association.

Monotherapy implies the use of a single antibiotic. The infection is eradicated in 6–27% of the cases.

The double association is justified due to the discouraging results of monotherapy. Eradication of the infection is achieved in 33–79% of the cases.

The triple association is the result of the necessity to eradicate the infection in a percentage of patients as close to 100% as possible. By using different kinds of association, eradication of the infection is achived in 65–89% of the patients.

There is no standard association yet. As far as the duration of treatment is concerned there are three directions: a) short term treatment (max. 4–5 days); b) medium duration – 2 weeks; c) long term treatment (4 weeks or more).

Some principles should be taken into account when selecting the association of antibiotics: a) to achieve high concentration levels in the mucosa; b) to avoid development of resistence; c) to avoid secondary effects; d) to achieve eradication in a short time.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. DRASAR BS.: The bacterial flora of the stomach. In: Campylobacter Pylori and Gastroduodenal Disease; Rathbone BJ, and Heatley RV (eds). Blackwell Scientific Publications, 1989, 5–11.
2. RATHBONE BJ, and HEATLEY RV.: The historical associations between bacteria and peptic ulcer disease. In: Campylobacter Pylori and gastro-duodenal diseas; Rathbone BJ and Heatley RV (eds). Blackwel Scientific Publications, 1989, 1–4.
3. DOENGES LJ.: Spirochetes in the gastric glands of Macacus Rhesus and of man without related disease. Arch. Path., 1939, 27, 469–477.
4. FREEDBERG AS and BARRON LE.: The presence of spirochaetus in human gastric mucosa. Am.J. Dig. Dis., 1940, 7, 443–445.
5. PALMER ED.: Investigations of the gastric mucosa spirochates of the human. Gastroenterology 1954, 27, 218–220.
6. STEER HW and COLIN-JONES DG.: Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut, 1975, 16, 590–597.
7. STEER HW.: Ultrastructure of cells migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. J. Clin. Pathol., 1975, 28, 639–646.
8. FUNG WP, PAPADIMITRIOU JM., and MATZ LR.: Endoscopic, histologic and ultrastructural corelations in chronic gastritis. Am. J. Gastroenterol, 1979, 71, 269–279.
9. FITZGERALD O., MURPHY P.: Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. Irish J. Med. Sci., 1950, 292, 99–153.
10. DELLUVA AM., MARKLEY K., DAVIES RE.: The absence of gastric urease in germ free animals. Biochim. Biophys. Acta. 1968, 151, 646–650.
11. WARREN JR., MARSHALL BJ.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, i, 1273–1275.
12. MARSHALL BJ, ROYCE H., ANNEAR DI et al.: Original isolation of Campylobacter Pyloridis from human gastric mucosa. Microbios Letters 1984, 25, 83–88.
13. MARTMANN D., and VON GRAEVENITZ A.: A note on name viability and urease tests of Campylobacter Pylori. Eur. J. Clin. Microbiol., 1987, 6, 82–83.
14. MARSHALL BJ., and GOODWIN CS.: Revised nomenclature of Campylobacter Pyloridis. Int. J. Systematic Bacteriol., 1987, 37, 68.
15. ANDREICA V., DUMITRAŞCU D., SAŞCĂ N., et al.: Incidence of the infection with Campylobacter-like organisms in gastroduodenal disease. Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 437–441.
16. KASPER G., and DICKGLIESSEN N.: Isolation from gastric epithelium of Campylobacter-like bacteria that are distinct form "Campylobacter Pyloridis". Lancet, 1985, i, 111–112.
17. STEELE TW., and OWEN RJ.: Campylobacter Jejuni nov., a subspecies of nitrate-negative Campylobacters isolated from human clinical specimens. Int. J. Systematic Bacteriol., 1988, 38, 316–318.
18. ROLLASON TP., STONE J., and RHODES JM.: Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. J. Clin. Pathol., 1984, 37, 23–26.
19. GOODWIN CS., ARMSTRONG JA., CHILVERS T. et al.: Transfer of Campylobacter Pylori and Campylobacter Mustelae to Helicobacter gen nov. as Helicobacter Pylori comb. nov. and Helicobacter Mustelae comb. nov., respectively. Int. J. Syst. Bacteriol., 1989, 39, 397–405.
20. ANDREICA V., DUMITRASCU D., ANTONIA SUCIU et al.: Contributions of the study of gastric carcinogenesis. Rev. Roum. Med. – Med. Int., 1987, 25 (1), 15–24.
21. ENANDER L. K., NILSSON F., RYDEN A.C. et al.: The aerobic and anaerobic microflora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth II resection. Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17, 715–720.
22. BHAT P., SHANTAKUMARI S., RAJAN D. et al. Bacterial flora of the gastrointestinal tract in South Indian control subjects and patients with tropical; sprue. Gastroenterology, 1972, 62, 11–21.
23. FOLIQUET B., VICARI F., GUEDENET JC., et al.: Detection of Compylobacter Pylori in scanning electron microscopy. Study of 1200 patients. Acta Endoscopica, 1987, 17, 303–311.
24. GOODWIN CS.: The posibility of a vaccin against Helicobacter Pylori Eur. J. Gastroenterol and Hepatol., 1993, 1, 9–12.
25. RAUWS EAJ, TYTGAT GNJ.: Campylobacter Pylori. WC den Ouden B.V. Amsterdam, 1989, 7–143.

Scanned with OKEN Scanner

26. GEIS G., LEYING H., SUERBAUM S. et al.: Ultrastructure and chemical analysis of Campylobacter Pylori flagella. J. Clin. Microbiol., 1989, 3, 436–441.
27. MACHAB RM., AIZAWA SI. Bacterial motility and the bacterial flagellar motor. Annu. Rev. Biophys. Biolog., 1984, 13, 51–83.
28. CGEVRIER D., LARZUL D., MEGRAUD F. et al.: Identification and classification of Campylobacter strains by using nonradioactive DNA probes J. Clin. Microbiol., 1989, 2, 321–326.
29. SEBALD M., VERON M.: Teneur en bases de l'ADN et classification des vibrions. Annales de l'Institut Pasteur, 1963, 105, 897–910.
30. VERON M., CHATELAIN R.: Taxonomic study of the genus Campylobacter Sehald and Veron and designation of the neotype strain for the type species Campylobacter fetus (Smith and Taylor) Sebald and Veron. Int. J. Systematic Bacteriol., 1973, 23, 122–134.
31. OWEN RJ.: Taxonomy of Campylobacter Pylori. In: Campylobacter Pylori and Gastroduodenal Disease; Rathbonw BJ and Hetley RV (eds), Blackwell Scientific Publications, 1989, 12–23.
32. PEREZ-PEREZ GI., BLASER MJ.: Conservation and diversity of Campylobacter Pyloridis major antigens. Infect. Immun., 1987, 55, 1256–1263.
33. HARRIS LA., LOGAN SM., GUERRY P. et al.: Antigenic variation of Campylobacter flagella. J. Bacteriol., 1987, 169, 5066–5071.
34. GOODWIN CS., McÇULLOCH RK., ARMSTRONG JA. et al.: Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (Campylobacter Pyloridis) from the human gastric mucosa. J. Med. Microbiol., 1985, 19, 257–267.
35. PEARSON AD., BAMFORTH J., BOOTH L. et al.: Polyacrylamide gel electrophoresis of spiral bacteria from the gastric antrum. Lancet, 1984, i, 1349–1350.
36. ROMANIUK PJ., ZOLTOUSKA B., TRUST TJ. et al.: Campylobacter Pylori, a spiral bacterium associated with human gastritis is not a true Campylobacter sp. J. Bacteriol., 1987, 169, 2137–2141.
37. ITOH T., YANAGAWA Y., SHINGAKI M. et al.: Isolation of Camylobacter Pyloridis from human gastric mucosa and characterization of the isolates. Microbiol. Immunol., 1987, 31, 603–614.
38. GEORGE HA., HOFFMAN PS., SMIBERT RM. et al.: Improved media for growth and aerotolerance of Campylobacter fetus. J. Clin. Microbiol., 1978; 8, 36–41.
39. MEGRAUD F., BONNET F., GARNIER M. et al.: Characterization of Campylobacter Pyloridis by culture, enzymatic profile and protein content. J. Clin. Microbiol., 1985, 22, 1007–1010.
40. FOX JG., EDRISE BM., CABOT EB. et al.: Campylobacter-like organisms isolated from gastric mucosa of ferrets. Am. J. Vet. Res., 1986; 47, 236–239.
41. PRAKASH C., MARSHALL B., BARRETT L. et al.: Transportation media for gastric biopsies to isolate Campylobacter Pylori. Am. J. Gastroenterol., 1987, 82, 55.
42. OWEN RJ., ON SLW., COSTAS M. et al.: Potential transport medium for Campylobacter Pylori (Letters to the Editor), J. Clin. Pathol., 1988, 12, 1337–1338.
43. TRICOTTET V., BRUNEVAL P., VIRE O. et al.: Campylobacter-like organisms and surface epithelium abnormalities in active chronic gastritis in humans: an ultrastructural study. Ultrastruct. Pathol., 1986, 10, 113–122.
44. QUEIROZ DMM, BARBOSA AJA, MENDES EN. et al.: Distribution of Campylobacter Pylori and gastritis in the stomach of patients with and without duodenal ulcer. Am. J. Gastroenterol., 1988, 12, 1368–1370.
45. TALLEY NJ., CAMERON AJ., SHORTER RG. et al.: Campylobacter Pyylori and Barrett's esophagus. Mayo Clinic Proceedings, 1988, 12, 1176–1180.
46. DE COTHI G., NEWBOLD KM., O'CONNOR HJ.: Campylobacter-like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. J. Cli. Pathol. 1989, 2, 132–134.
47. TYTGAT GNJ.: Campylobacter Pylori: past, present and future (second edition). ADIS International Manchester, 1990, 20–25.
48. ISHII E., KISHI T., INOUE H. et al.: Isolation of Campylobacter Pyloridis from gastric mucosa of patients with gastric complaints and susceptibility of the isolates to antibiotics. J. Jap. Ass. Inf. Dis., 1987, 61, 668–675.
49. TOMPKINS DS. and WEST AP.: Campylobacter Pylori and bile acid. J. Clin. Pathol., 1987, 40, 1387.
50. BASKERVILLE A., NEWELL DG.: Naturally occurring chronic gastritis and C. Pylori infection in the Rhesus monkey: a potential model for gastritis in man. Gut, 1988, 29, 465–472.
51. GOODWIN CS., BLINCOW ED., WARREN JR. et al.: Evaluation of cultural techniques for isolating Campylobacter Pyloridis from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J. Clin. Pathol., 1985, 38, 1127–1131.
52. JUVEN BJ., ROSENTHAL I.: Effect of free-radical and oxigen scavengers on photochemically generated oxigen toxicity and on the aerotolerance of Campylobacter jejuni. J. Appl. Bacteriol., 1985, 59, 413–419.
53. WESTBLOM TU., BARTHEL JS., HARVET AD., et al.: Long term freeze storage of Campylobacter Pyloridis. J. Clin. Pathol., 1987, 40, 353.

Scanned with OKEN Scanner

54. MORGAN DR., FREEDMAN R., DEPEW CE et al.: Growth of Campylobacter Pylori in liquid media. J. Clin. Microbiol., 1987, 25, 2123–2125.
55. QUEIROZ DMM, MENDES EN., ROCHA GA., Indicator medium for isolation of Campylobacter Pylori. J. Clin. Microbiol., 1987, 25, 2378–2379.
56. WESTBLOM TU., MADAN E., MIDKIFF BR. et al.: Failure of Campylobacter Pylori to grow in commercial blood culture systems. J. Clin. Microbiol., 1988, 26, 1029–1030.
57. DENT JC., McNULTY CAM.: Evaluation of a new selective medium for Campylobacter Pylori. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1988, 4, 555–568.
58. KRAJDEN S., FUKSA M., ANDERSON J. et al.: Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for Campylobacter Pylori. J. Clin. Microbiol., 1989, 6, 1397–1398.
59. LANGENBERG ML., TYTGAT GMJ., SCHIPPER ME. et al.: Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. Lancet, 1984, i, 1384.
60. MOBLEY HLT., LI-TAI-HU, FOXALL PA: Helicobacter Pylori urease genus facilitate Ni^{++} transport in E. Coli. Irish. J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 8 (abstract).
61. ANDREICA V., ANTONIA SUCIU, DUMITRESCU D. et al.: Biochemical changes induced by Campylobacter Pylori in the gastric juice. Rev. Roum. Med. Int., 1990; 28, 145–152.
62. MOBLEY HLT., CORTESIA MJ., ROSENTHAL LE. et al.: Characterization of urease from Campylobacter Pylori. J. Clin. Microbiol., 1988, 26, 831–836.
63. MARSHALL BJ., BARRETT LJ., McCALLUM C. et al.: Protection of Campylobacter Pyloridis but not Campylobacter Jejuni against acid susceptibility by urea. In: Jaijser B and Falsen E (eds), Campylobacter IV, Kungalv, Goterna, 1988, 402–403.
64. LIOR H. and JOHNSON WN.: Catalase, peroxidase and superoxide dismuthase activities in Campylobacter sp. In: Pearson Ad, Skirrow MB, Lior H and Rowe B (eds), Campylobacter III, Helth Laboratory Service London, 1985, 226–227.
65. NILIUS M., PUGLIESE M., MALFERTHEINER P. Electrophoretic characterization and inhibition of Helicobacter Pylori catalase. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 51 (abstract).
66. SALMELA KS., ROIRE RP., HOOK-NIKANNE J. et al.: Ethanol and acetaldehyde production by Helicobacter Pylori. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 7 (abstract).
67. BODE G., MAUCH F., DITSCHUNEIT H., et al.: Helicobacter Pylori associated phospholipase A_2 activity: localization and characterization with specific electron microscopic techniques. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 51 (abstract).
68. ANDREICA V.: Patogeneza şi acţiunea ulcerogenă a refluxului duodenogastric. Teza de doctorat, UMF Cluj Napoca, 1984.
69. ELHARRIF Z., and MEGRUAD F.: Characterization of termophylic Campylobacter. II. Enzymatic profiles. Current Microbiology, 1986, 13, 317–322.
70. SLOMIANY BL., BILSKI J., SAROSIEK J. et al.: Campylobacter Pyloridis degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 1, 307–314.
71. BAXTER A., CAMPBELL CJ., COX DM. et al.: Proteolylic activities of human Campylobacter Pylori and ferret gastric Campylobacter-like organism. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 1, 1–7.
72. SLOMIANY BL. HISHIKAWA H., PIOTROWSKI J. et al.: Lipolitic activity Of Campylobacter Pylori: Effect of sofalcone. Digestion, 1989; 43, 33–40.
73. MARSHALL BJ., BARRETT LJ., PRAKASH C. et al.: Urea protects Helicobacter Pylori from the bactericidal effect of acid. Gastroenterology, 1990, 99, 697–702.
74. MEGRAUD F.: Campylobacter Pylori enzimes. In: Campylobacter Pylori and Gastroduodenal Disease: Rathbone BJ, Heatley RV (eds), Blackwell Scientific Publications, 1989, 39–47.
75. LINGWOOD CA, PELLIZZARI A., LAW H. el al.: Gastric glicerolipid as a receptor for Campylobacter Pylori. Lancet, 1989, II, 238–241.
76. PEREZ-PEREZ GI., DWORKIN BM., CHODOS JE., et al.: Campylobacter Pylori antibodies in humans. Ann. Intern. Med., 1988, 1, 11–17.
77. HIRSCHL AM.: Frequency of occurrence of Campylobacter Pylori of the systemic and local immune response. Zbl. Bakt. Hyg., 1987, A 266, 526–542.
78. VAN BOHEMEN ChG, LANGENBERG ML., RAUWS EAJ et al.: Rapidly decreased serum IgG to Campylobacter Pylori following elimination of Campylobacter in histological chronic biopsy Campylobacter-positive gastritis. Immunology Letters, 1989, 20, 59–62.
79. MUSGROVE C., BOLTON TJ., KRYPCZYK AM. et al.: Campylobacter Pylori clinical histological and serological study. J. Clin. Pathol., 1988, 41, 1316–1321.
80. TYTGAT GNJ, RAUWS EAJ, DE COSTER E. Campylobacter Pylori. Scand. J. Gastroenterol, 1988, (suppl. 155), 68–81.
81. SHAHI CN., FOU XJ, CHUA A. et al.: Defective antigen-specific responses to Helicobacter Pylori antigens in patients with gastric Helicobacter Pylori colonization. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 54 (abstr.).

Scanned with OKEN Scanner

82. FAN XJ, CHUA A., SAMI CN. et al.: Alfa tumour necrosis factor and gama – interferon production by patients with Helicobacter Pylori. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 58 (abstract).
83. BOLTON FJ., HUTCHINSON DN., HINCHLIFFE PM. et al.: Distribution in various clinical grups of antibody to Campylobacter Pylori detected by enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation and microagglutination tests. Serodiag. Immunother. Infect. Dis., 1989, 1, 41–50.
84. HOOK J., BLOMBERG B., DANIELSSON D. et al.: Detection of antibody responses in rabbits hyperimmunized with Campylobacter Pylori. APMIS, 1989, 97, 56–60.
85. RYAN E., MAC MATHUNA P. KELLY P. et al.: Macrophage population in Helicobacter Pylori colonised gastric mucosa. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 55 (abstract).
86. CRABTREE JE, LINDLEY IJD, TREJDOSIEWICZ LK et al.: Immunolocalization of interleukin-8 in human gastroduodenal mucosa. Irish J. Med. Sci., 1992; 161 (suppl. 10), 54 (abstract).
87. ATHERTON JC., HUDSON N. HALE TL. et al.: Interleukin-1B and interleukin-8 in gastric biopsy samples: relationship with inflammation and epithelial hyperplasia. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 57 (abstract).
88. TULLIEZ M., GUERRE J., ORSINI E. et al.:Local immune response before and after antibiotic treatment in duodenal ulcer associated Helicobacter Pylori Gastritis. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10) 57 (abstract).
89. STOLTE M., EDIT S.: Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to Campylobacter Pylori? J. Clin. Pathol., 1989; 42, 1269–1271.
90. WIATT JI, RATHBONE BJ, HEATLEY RV.: Local immune response to gastric Campylobacter in non-ulcer dyspepsia. J. Clin. Pathol., 1986, 39, 863–870.
91. VAIRA D., HOLTON J., LONDEI M., et al.: Campylobacter Pylori in abattoir workers: is it a zoonosis? The Lancet, 1988, sept. 24, 725–726.
92. STOLTE W., WELLENS E., BETHKE B. et al.: Gastrospirillum hominis gastritis an infection transmitted by animal? Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 61 (abstract).
93. SHAHAMAT M., PASZKO-KOLVA C., YAMAMOTO H., et al.: Ecological studies of Campylobacter Pylori. Klin. Wochenschr, 1989, 67, 62–63.
94. CARLUCCI A., FERRINI G., BIANCO I. et al.: Helicobacter Pylori infection, diffusion in a family. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 62 (abstract).
95. MITCHELL HM., BOHANE TD., BERKOWICZ J. et al.: Antibody to Campylobacter Pylori in families of index children with gastrointestinal illness due to Campylobacter Pylori. Lancet, 1987, ii, 681–682 (Letter).
96. MITCHELL HM., LEE A., BOHANE TD.: Evidence for person-to-person spread of Campylobacter Pylori. In: Campylobacter Pylori and Gastroduodenal Disease: Rathbone BJ., Heatley RV (eds), Blackwell Scientific Publications, 1989, 197–202.
97. BERKOWICZ J., LEE A.: Person-to-person transmission of Campylobacter Pylori. Lancet, 1987; ii, 680–681.
98. BLASER MJ.: Epidemiology and pathophysiology of Campylobacter Pylori infections. Rev. Infect. Dis., 1990, 12 (suppl. 1). S 99–S 106.
99. GRAHAM DY, MALATY HM., EVANS DG. et al.: Epidemiology of Helicobacter Pylori in an asymptomatic population in the United States. Gastroenterology, 1991, 100, 1495–1501.
100. GRAHAM DY, KLEYN PD., OPEKUN AR. et al.: Epydemiology of Campylobacter pylori infection: Ethnic considerations. Scand. G. Gastroenterol., 1988, 23 (suppl. 142), 9–13.
101. MEYER B., WERTH B., BELINGER C. et al.: Helicobacter Pylori infection in healthy people: a dynamic process? Gut, 1991, 32, 347–350.
102. SITAS F., FORMAN D., YARNELL JW. et al.: Helicobacter Pylori infection rates in relation to age and social class in population of Welsh men. Gut, 1991, 32, 25–28.
103. KOSUNEN TU, HOOK J. RAUTELIN HI. et al.: Age-dependent increase of Campylobacter Pylori antibodies in blood donors. Scand. J. Gastroenteol., 1989, 24, 110–114.
104. TYTGAT GNJ.: Campylobacter Pylori: epidemiological considerations. Scand. J. Gastroenterol., 1989, 24 (suppl. 160), 1–2.
105. MEGRAUD F., BRASSENS-RABBE M. -P., DENIS F. et al.: Seroepidemiology of Campylobacter Pylori Infection in various populations. J. Clin. Microbiol., 1989, 8, 1870–1873.
106. MORRIS A., NICHOLSON G., ANZIMLT GL. et al.: Seroepidemiology of Campylobacter Pyloridis. N.Z. Med. J., 1986, 99, 657–659.
107. DWYER B., NANXIONG S., KALDOR J. et al.: Antibody response to Campylobacter Pylori in an ethnic group lacking peptic ulceration. Scand. J. Infect. Dis., 1988, 20, 63–68.
108. WEIR WRC., GOODGAME R., KIIRE CF. et al.: Campylobacter-like organisms and gastritis in Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1988, 82, 172.
109. BLOMBERG B., JARNEROT G., KJELLANDER J. et al.: Prevalence of Campylobacter Pylori in an unselected Swedish population of the patients referred for gastroscopy. Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, 358–362.

110. GRAHAM DY., KLEIN PD., OPEKUN R. et al.: Effect of age on the frequency of active Campylobacter Pylori infection diagnosed by the ^{13}C-urea breath test in normal subjects and peptic ulcer disease. J. Infect. Dis., 1988, 157, 777–780.
111. VOROBJOVA T., VASSILJEV V., KISAND et al.: The evidence of Helicobacter Pylori antibodies in normal adults population sample in South Estonia. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 59 (abstract).
112. RHEE KH, YOUN HS, PAIK SK et al.: Helicobacter Pylori infection in Korea. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 60 (abstract).
113. MATYSIAK-BUDNIK T., GOSCINIAK G., BOUCHARD S. et al.: The prevalence of Helicobacter pylori infection in the Polish population. Irish J. Med. Sci., 1992, 161, (suppl. 10), 65 (abstract).
114. PEROUX JL., PRADIER C., RAMPAL P.: Helicobacter Pylori and gastroduodenal pathologies in New Caledonia. Irish. J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10): 67 (abstract).
115. ANDREICA V., PASCU O., DRAGHICI A. et al.: Incidenta infectiei cu Helicobacter Pylori la populația cu manifestări dispeptice: Zilele Universității de Medicină și Farmacie Cluj, 1992, 8–11 Decembrie 49 (rezumat).
116. COELHO LGU., TEIXEIRA MM., PASSOB MCF., et al: Haemophilia duodenal ulcer and Helicobacter Pylori. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 62 (abstract).
117. ZOTZ RB., XU SG., VON RECKLINGHAUSEN G. et al.: Prevalence of Helicobacter Pylori in non-Hodkin's lymphoma patients. Iris J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10): 60 (abstract).
118. KORWIN JD., REMOT P., MARTEMANN Ph. et al.: Association of hepatitis seropositivity with Helicobacter Pylori infection suporting a person to person transmission of HP. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 60 (abstract).
119. FATELA N., MELO CRISTIANO J., MONTEIRO L. et al.: Prevalence of Helicobacter Pylori in different gastroduodenal pathology. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 65 (abstract).
120. BANATVALA N., MAYO K., MEGRAUD F.: Have Helicobacter Pylori infections become less frequent in the last twenty years? Iris J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl.10), 64 (abstract).
121. TOBIAN A., HACKMAN RC., McDONALD GB.: Helicobacter Pylori infection in the immunocompromised host: a prospective study of 276 patients. Irish j. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 64–65 (abstract).
122. PAZZI P., MERIGHI A., GAMBERINI S. et al.:Hhelicobacter Pylori infection in patients with acquired immune deficiency sindrome. Irish J. Med. Sci., 1992 161 (suppl. 10), 67–68 (abstract).
123. MEENAN J., GOGGINS M, SHANI C. et al.: The prevalence of Helicobacter Pylori in HIV sero-pozitive patients. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 66 (abstract).
124. QUATRINI M., BONI F., BALDASSARRI AR., et al.: Helicobacter Pylori specific IgG in a dialysis unit and in blood donors in North Italy. Irish J. Med Sci., 1992, 1616 (suppl. 10), 61–62 abstract).
125. SANTOGADE PJ, BOKKENHEUSER VD, FASIAL MA. et al.: Evaluation of methods for identification of Campylobacter Pylori infection. Ny State J. Med., 1990, 90, 4–7.
126. Barthel JD., EVERETT ED.: Diagnosis of Campylobacter Pylori infections The „Gold Standard" and the alternative. Rev. Infect. Dis., 1990, 12 (suppl. 1), S 107 – S 114.
127. McNULTY CAM., WISE R.: Rapid diagnosis of Campylobacter associated gastritis (Letter), Lancet, 1985, 1, 1443–1444.
128. BORISCH G., ADAMEK R., SANDMANN M. et al.: Comparison of biopsy urease test and histologic examination for detection of Campylobacter Pylori in duodenal, antral and fundic biopsies. Hepatogastroenterol, 1987, 34, 236–241.
129. ANDREICA V., DUMITRAȘCU D., SUCIU ANTONIA et al.: Comparative value of the urease test and microscopic examination of gastric mucoasa smears in the diagnosis of the Campylobacter Pylori infection. Clujul Medical, 1989, 4, 327–331.
130. BORROMEO M., LAMBERT JR., PINKARD KJ.: Evaluation of „CLO-test" to detect Campylobacter Pyloridis in gastric mucosa. J. Clin. Pathol., 1987, 40, 462–468.
131. HAZELL SL., BORODY TJ., GAL A. et al.: Campylobacter Pyloridis gastritis. I; Detection of urease as a marker of bacterial colonization and gastritis. Am. J. Gastroenterol., 1987, 82 (4), 292–296.
132. MORRIS A., ALI MR., PAMELA BROWN et al.: Campylobacter Pylori infection in biopsy specimens of gastric antrum: laboratory diagnosis and estimation of sampling error. J. Clin. Pathol., 1989, 42, 727–732.
133. RIARD PH, HOSTEIN J, CROIZE J. et al.: Le Campylobacter Pylori valeur diagnostique de l'urease test pratique en salle d'endoscopie. Gastroenterol. Clin. Biol., 1989, 13, 8–13.
134. ULF WESTBLOM T., MADAN E., KEMP J. et al.: Evalution of rapid urease test to detect Campylobacter Pylori infection. J. Clin. Microbiol., 1988, 26 (7), 1393–1394.
135. NEWELL DG., JOHNSTON BJ., ALI MH et al.: An enzyme linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of Campylobacter Pylori associated gastritis. Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23 (suppl. 142), 53–57.
136. PENA AS., ENDTZ HPh., OFFERHAUS GJA. et al.: Value of serology (ELISA) and immunoblotting for the diagnosis of Campylobacter Pylori infection. Digestion, 1989, 44, 131–141.

Scanned with OKEN Scanner

164. MARSHALL BJ.: Virulence and pathogenity of Helicobacter Pylori. J. Gastroenterol. Hepatol., 1991, 6, 121–124.
165. COVER TL., DOOLEY CA and BLASER MJ.: Caracterization of human serologic response to proteins in Helicobacter Pylori broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. Infect. Immun., 1990, 58, 603–610.
166. MARSHALL BJ., ARMSTRONG JA., McGECHIE DB. et al.: Attempt to fulfill Koch's postulates for Pyloric Campylobacter. Med. J. Australia, 1985, 142, 436–39
167. MORRIS A and NICHOLSON G.: Ingestion of Campylobacter Pylori causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol., 1987, 82, 192–199.
168. GRAHAM DY., ALPERT LC., SMITH JL. et al.: Iatrogenic Campylobacter Pylori infection is a cause of epidemic achlorhydria. Am. J. Gastroenterol., 1988, 83, 974–980.
169. WIERSINGA WM., TYTGAT GNJ. Clinical recovery owing to target parietal cell failure in patient with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroentrology, 1977, 73, 1413–1417.
170. WAGNER S., SCHULER A., GEBEL M. et al.: Campylobacter Pylori and acid secretion. The Lancet, 1989, ii, 562 (Latter).
171. QUEIROZ DMM., MENDES EN., ROCHA GA. et al.: Gastric histamine content increased after Helicobacter Pylori eradication. Irish J., Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 32 (abstract).
172. CAVE RD., VARGAS M.: Effect of Campylobacter Pylori protein on acid secretion by parietal cells. The Lancet, 1989, ii, 187–189.
173. THOMSEN L., TASMAN-JONES C., MORRIS A. et al.: ammonia produced by Campylobacter Pylori neutralizes H^+ moving through gastric mucus. Scand. J. Gastroenterol, 1989, 24, 761–768.
174. SPIRO HM., SCHWARTZ RD.: Superficial gastritis: a cause of temporary achlorhydria and hyper-gastrinemia. N. Engl. J. Med., 1958, 259, 682–684.
175. BLANCO M., PAJARES JM., JIMENEZ ML. et al.: Effect of acid inhibition on Campylobacter Pylori. Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23 (suppl. 142), 107–109.
176. MANGUIET P., DELMEE M., DEBONGNIE JC. et al.: Omeprazole, Campylobacter Pylori and duodenal ulcer. The Lancet, 1989, ii 389–390.
177. CHITTAJALLU RS., NEITHERCUT WD, MACDONALD AMI. et al.: Effect of increasing Helicobacter Pylori ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. Gut., 1991, 32, 21–24.
178. GRAHAM DY., OPEKUN A., LEW GM. et al.: Helicobacter Pylori associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. Gastroenterology, 1991, 100, 1571–1575.
179. BOIXEDA D., MARTIN de ARGILA C., VILA T. et al.: Decrease in basal levels of serum gastrin after eradication of Helicobacter Pylori., Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 41 (abstract).
180. ODERDA G., FIOCCA R., VILLANI L. et al.: Antral gastrin cell hypperplasia in childhood Helicobacter Pylori gastritis. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 10 (abstract).
181. QUEIROZ DMM., MENDES EN., ROCHA GA. et al.: Effect of Helicobacter Pylori eradication on antral gastrin content and on antral G and D cells. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 32 (abstract).
182. WEIGERT N., STOLLEY S., SCHUSDZIARRO V. et al.: Interleukin-1B but not leucotrien B_4 stimulated gastrin release from rat antral G-cells in primary culture. Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 33 (abstract).
183. ODERDA G., VAIRA D., DELL'OLIA D et al.: Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for Helicobacter Pylori. J. Clin. Pathol., 1990, 43, 762–765.
184. AXELSON CK., ANDERSEN LP.. SZECSI PB. et al.: Pepsinogen A and C antibodies to Helicobacter Pylori and histological findings in non-ulcer dyspepsia Irish J. Med. Sci., 1992, 161 (suppl. 10), 42 (abstract).
185. ANDREICA V., DUMITRAŞCU D., NADIA SASCA et al.: Pepsinogen I serum level and Helicobacter Pylori infection. Romanian J. Gastroenterol., 1992, 1, 12–15.
186. SALMOFF IM., STEMMERMANN GN., HEILBRUN LK. et al.: Elevated serum pepsinogen I and II. Levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. Gastroenterology, 1986, 90, 570–576.
187. NUJUMI AMEL, ROWE PA., DAHILL S. et al.: Role of ammonia in the pathogenesis of the gastritis, hypergastrinaemia and hyperpepsinogenaemia I caused by Helicobacter Pylori infection. Gut, 1992, 33, 1612–1616.
188. ANDREICA V., ANDREICA M. Patologia esofagiană şi gastrică de reflux. Editura Dacia Cluj, 1989, 102–109.
189. DROY-LEFAIX MT.: Mecanismes de défense de l'estomac et Campylobacter Pylori. Gastroenterol. Clin. Biol., 1989, 13, 13B–17B.
190. NEMAN-SIMHA V., MEGRAUD F.: In vitro model for Campylobacter Pylori adherence properties. Infect. and Immun., 1988, 12, 3329–3333.
191. HESSEY SJ., SPENCER J., WYATT JI. et al.: Bacterial adhesion and disease activity in Helicobacter associated chronic gastritis. Gut, 1990, 31, 134–138.
192. SMITH JTL., POUNDER RE., NWOKOLO CU. et al.: Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects infected with Helicobacter Pylori. Gut, 1990, 31, 522–525.

Scanned with OKEN Scanner

364. KONTUREK SJ., RADECKY T., PIASTUCKI I. et al.: Advances in understanding the mechanism of cytoprotective action by coloidal bismuth subcitrate. Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21 (suppl. 122), 6–10.
365. ANDREICA V., DUMITRAŞCU D., FREISLER G. et al.: Treatment of gastric and duodenal ulcer with misoprostol: mechanism of actions. Clujul medical, 1990, 3–4, 213–218.
366. MADSEN JE., VETVIK K and AASE S.: Helicobacter Pylori and chronic active inflamation of the duodenum and stomach in duodenal ulcer patients treated with ranitidine, misoprostol or an acid neutralizing agent. Scand. J. Gastroenterol., 1991, 26, 465–470.
367. AXON ATR., BAYERDORFFER E., BELL GD. et al.: The role of acid inhibition of Helicobacter Pylori infection. Report of an International Symposium held in Dublin, Ireland, July, 1992.
368. McGOVERN TW., TALLEY NJ., KEPHART GM. et al.: Eosinophil infiltration and degranulation in Helicobacter Pylori – Associated chronic gastritis. Dig. Dis. Sci., 1991, 4, 435–440.
369 ACETI A., CELESTINO D., CAFERRO M. et al.: Basophil bound and serum immunoglobulin E directed against Helicobacter Pylori in patients with chronic gastritis. Gastroenterology, 1991, 101, 131–137.
370. SUGIYAMA T., IMAI K., YOSHIDA H. et al.: A novel anzyme immunoassay for serodiagnosis of Helicobacter Pylori infection. Gastroenterology, 1991, 101, 77–83.
371. LOFFELD RJLF, POTTERS HVPJ, ARENDS JW. et al.: Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia. J. Clin. Pathol., 1988; 41, 85–88.
372. NIEDOBITEK F., GROSSE G., MICHAELA HAMMER et al.: Gastritis and bacterial colonization of the gastric mucosa in adolescents. Am. J. Gastroenterology, 1989, 3, 239–244.
373. BUCK G., GOURLEY WK., LEE WK. et al.: Relation of Campylobacter Pyloridis to gastritis and peptic ulcer. J. Infect. Dis., 1986, 4, 664–669.
374. WALKER SJ., BIRCH PJ., STEWART M. et al.: Patterns of colonisation of Campylobacter Pylori in the esophagus, stomach and duodenum. Gut, 1989, 10, 1334–1338.
375. STOLTE M., EIDT S., RITTER M. et al.: Campylobacter Pylori und gastritis. Pathologe, 1989, 10, 21–26.
376. EIDT S., STOLTE M., FISCHER R.: Primary gastric B cell lymphomas and Helicobacter Pylori gastritis. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1993, 56 (suppl.), 62 (abstract).
377. RODRIGUEZ LV., HANSEN S., GELB A. et al.: Helicobacter Pylori and gastric lymphoma: A nested case control study. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1993, 56 (suppl.), 47 (abstract).
378. EIDT S., STOLTE M.: Helicobacter Pylori and gastric malignancy (Review). Zbl. Bakt., 1993; 280, 137–143.
379. WOTHERSPOON AC., ORTIZ-HIDALGO C., FALZON MR. et al.: Helicobacter Pylori – associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. Lancet, 1991; 338, 1175–1176.
380. WEITKAMP JH., PEREZ-PEREZ GI., BODE G., et al.: Identification and characterization of Helicobacter Pylori phospholipaze C activity. Zbl. Bakt., 1993; 280, 11–27.
381. ILLINGWORTH DS., WALTWR KS., GRIFFITHS PL., et al.: Siderophore production and iron-regulated envelope proteins of Helicobacter Pylori. Zbl. Bakt., 1993, 280, 113–119.
382. DE KOSTER E., BUSET M., FERNANDES E., et al.: Influence of HP and gastritis on gastric antrum and corpus mucosal cell proliferation status. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1993, 56 (suppl.), 61 (abstract).
383. DE KOSTER E., BUSET M., FERNANDES E., et al.: Influence of sodium intake on gastric antrum and corpus cell proliferation status. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1993, 56 (suppl.), 54 (abstract).

Tiparul executat la S.C. „POLSIB“ S.A. Sibiu
sub comanda nr. 3 A 199

Scanned with OKEN Scanner

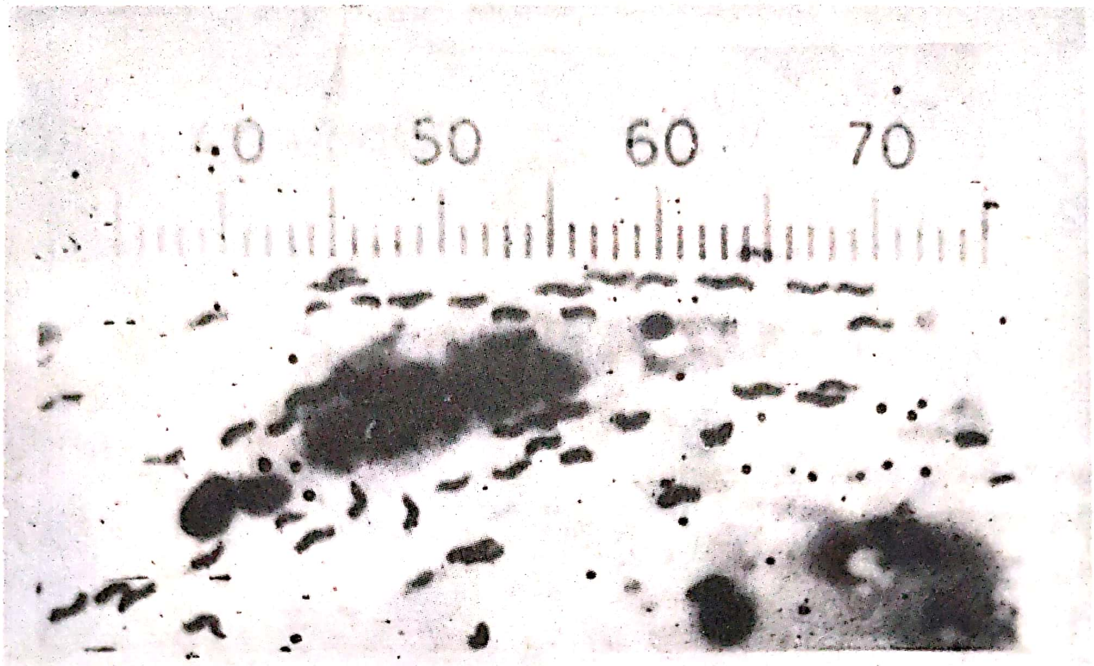


Fig. 1. Helicobacter Pylori; amprenta din mucoasa gastrică antrală.
Coloraţia Wayson. Lungimea bacteriei: 2-2,5μm.

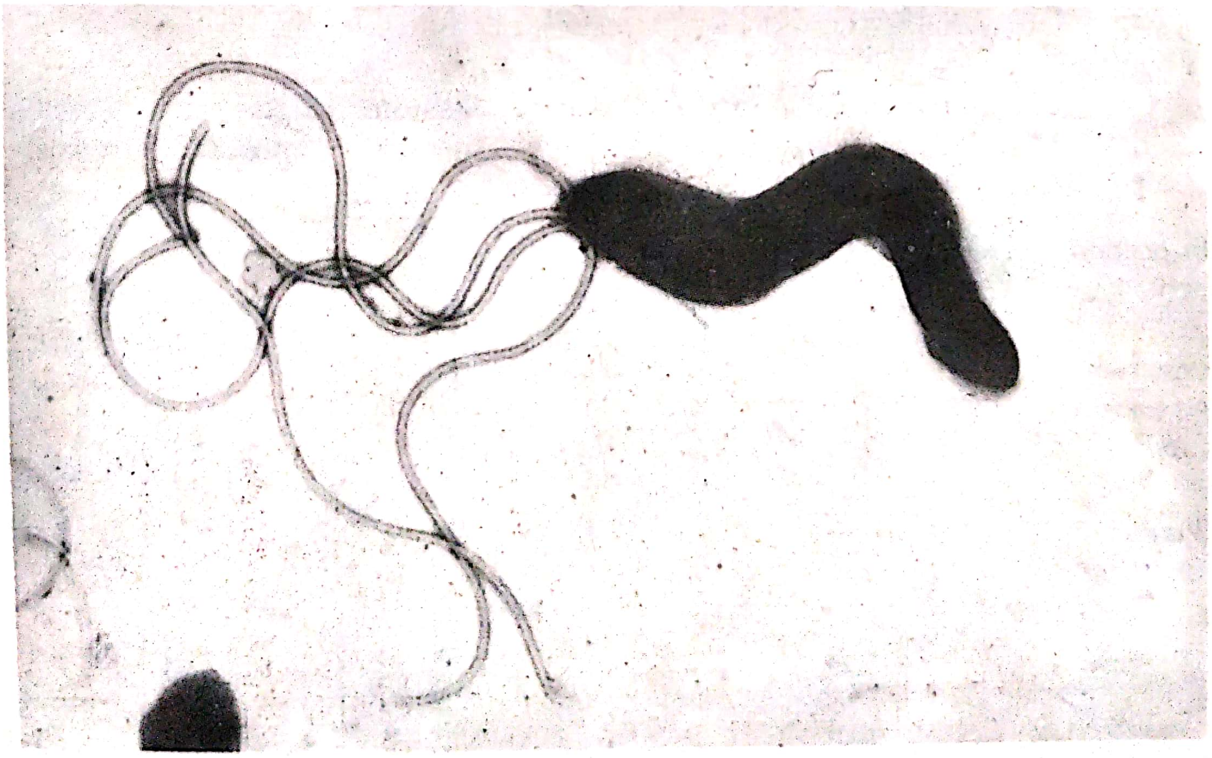


Fig. 2. Helicobacter Pylori; imagine electronomicroscopică. Bacterie spiralată,
cu flageli unipolari (cu accepţiunea autorului) (25).

Scanned with OKEN Scanner

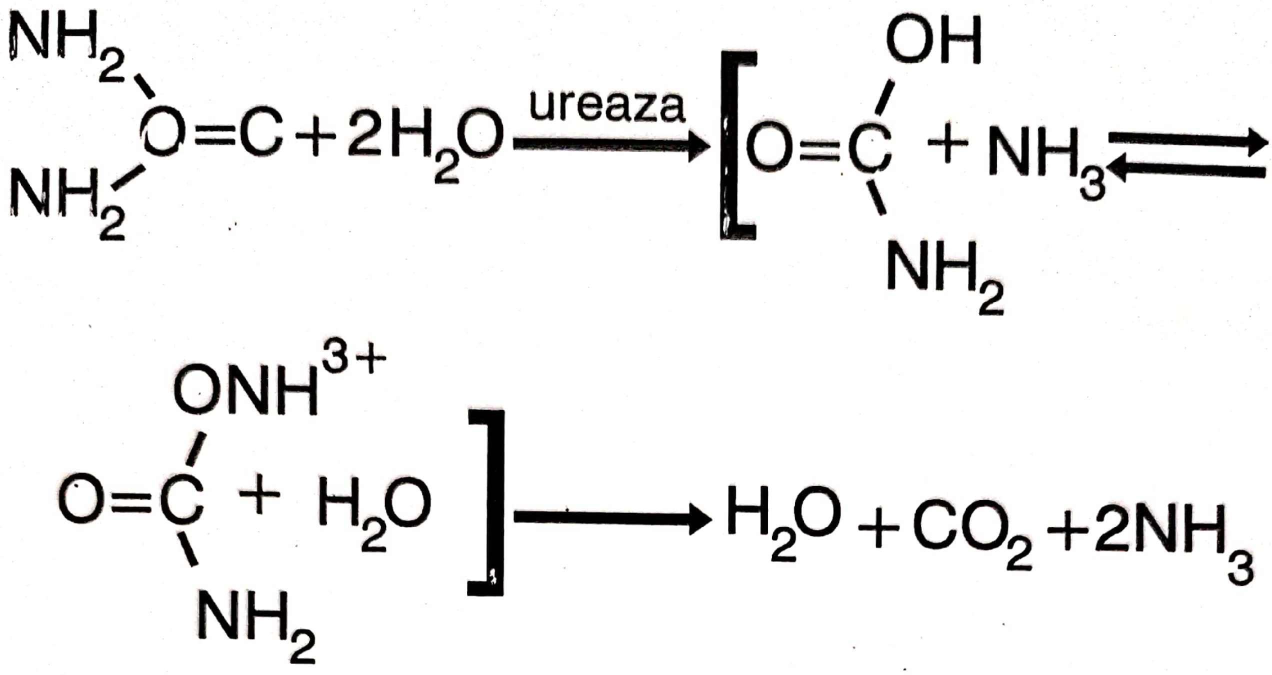


Fig. 3. Hidroliza ureei catalizată de urează.

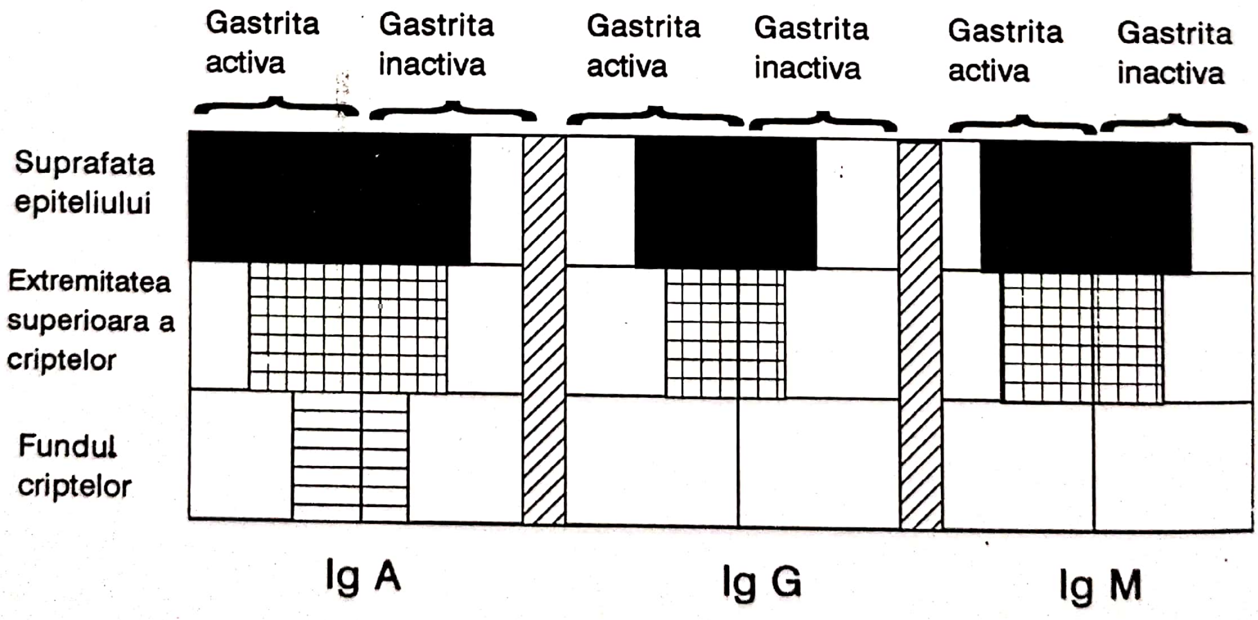


Fig. 4. Distribuţia anticorpilor din clasele IgG, IgA, şi IgM în mucoasa gastrică la bolnavii infectaţi cu Helicobacter Pylori (90).

Scanned with OKEN Scanner

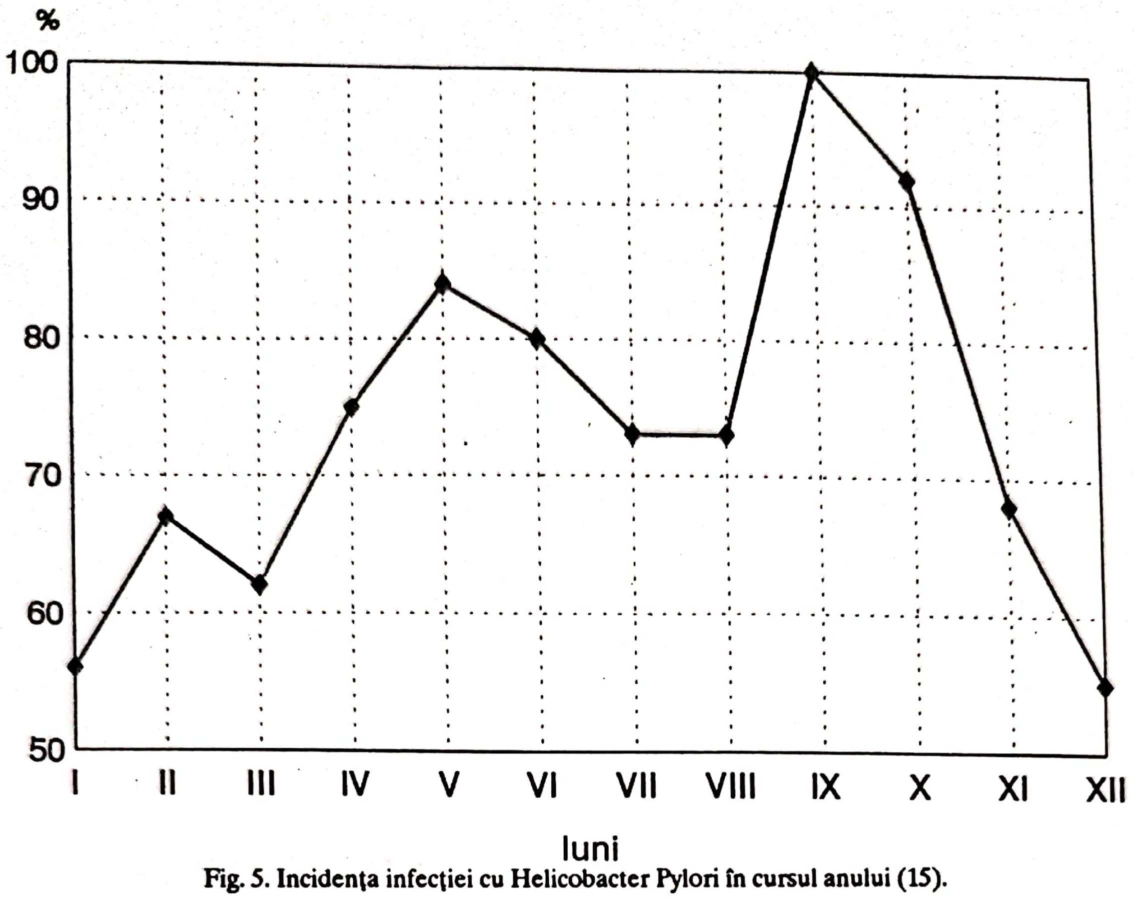


Fig. 5. Incidenţa infecţiei cu Helicobacter Pylori în cursul anului (15).

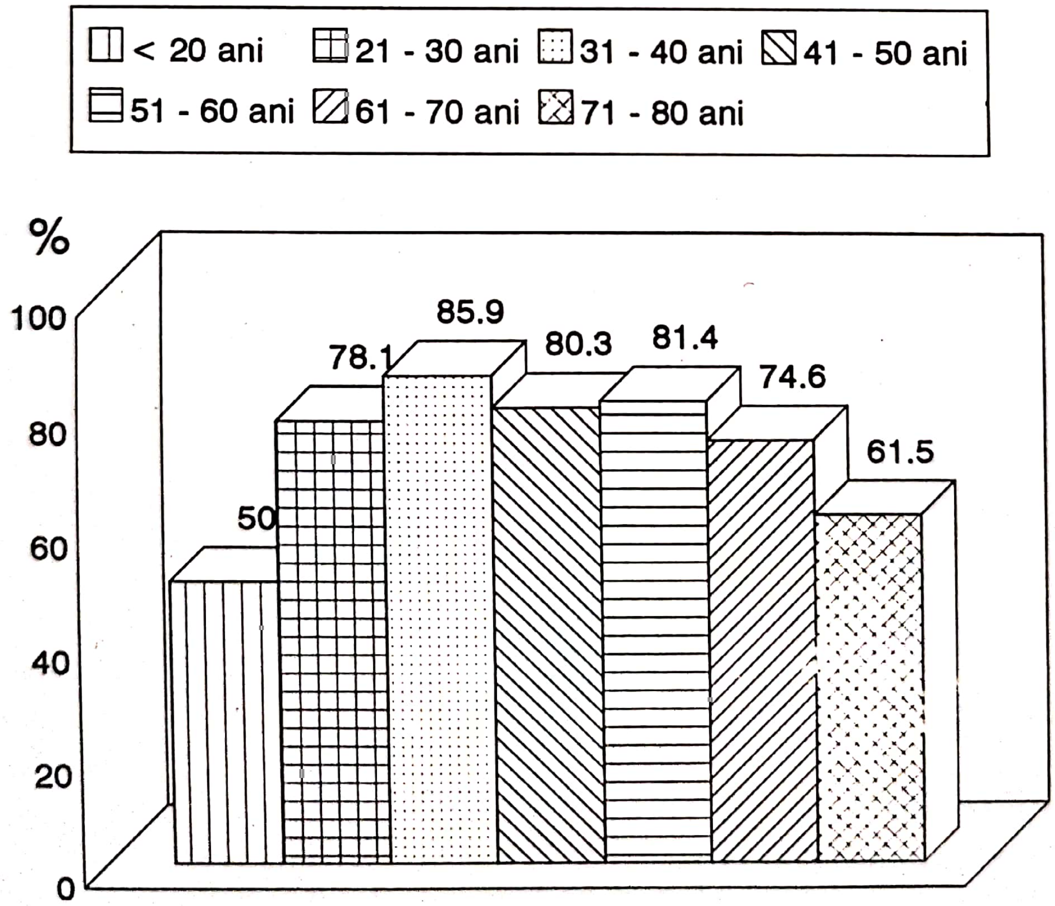


Fig. 6. Incidenţa infecţiei cu Helicobacter Pylori în funcţie de vârstă (115).

Scanned with OKEN Scanner

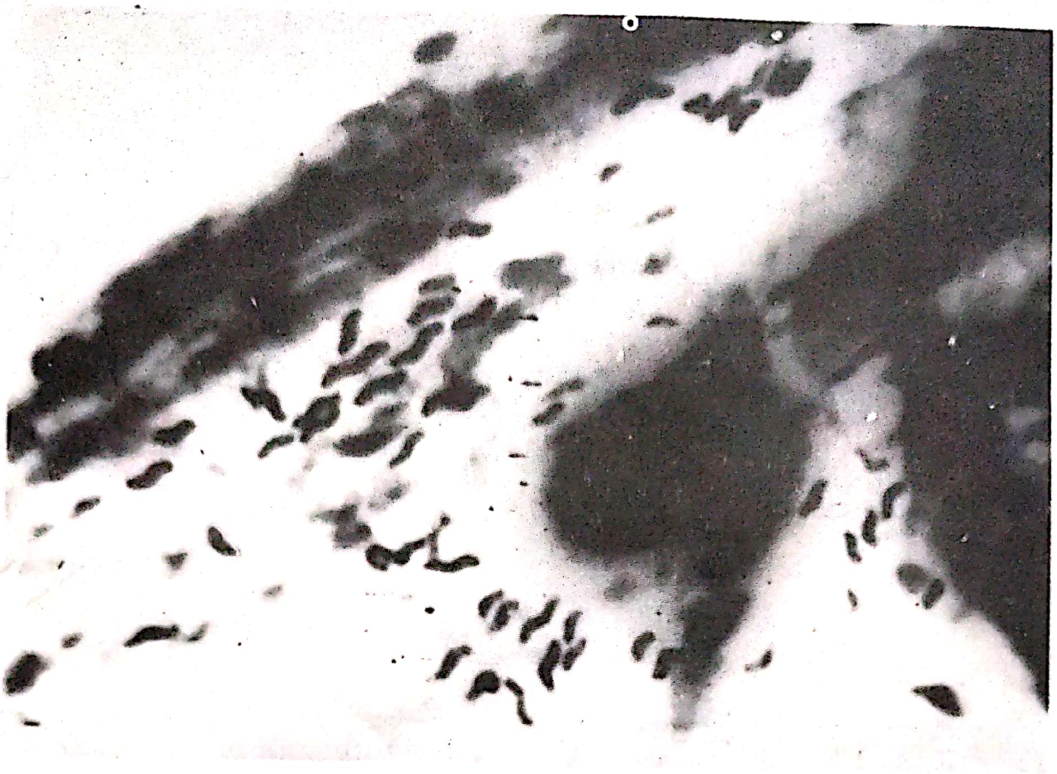


Fig. 7. Helicobacter Pylori - amprentă de mucoasă gastrică antrală. Coloraţia Wayson (x300).

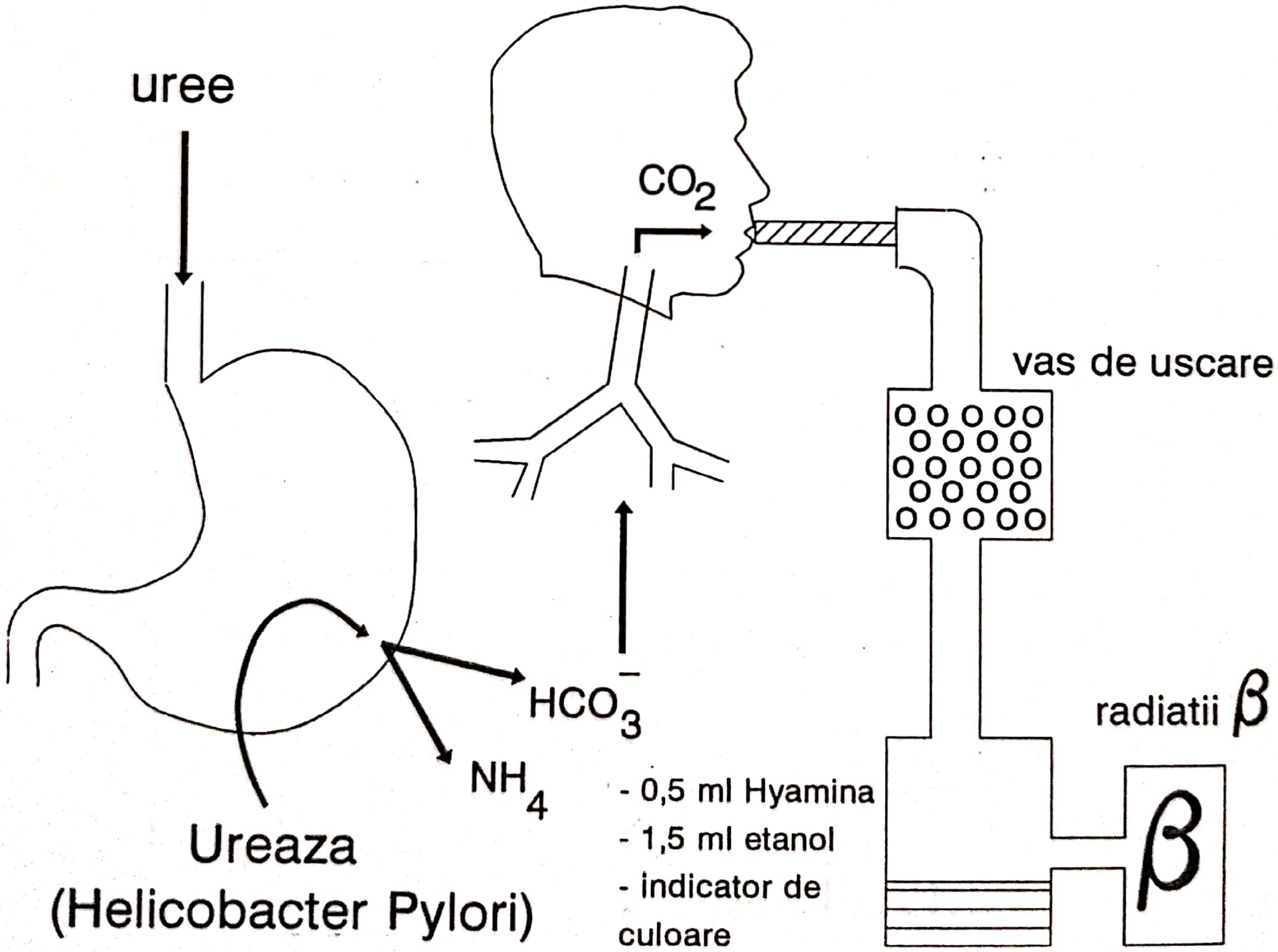


Fig. 8. Schema aparatului pentru testul respirator.

Scanned with OKEN Scanner

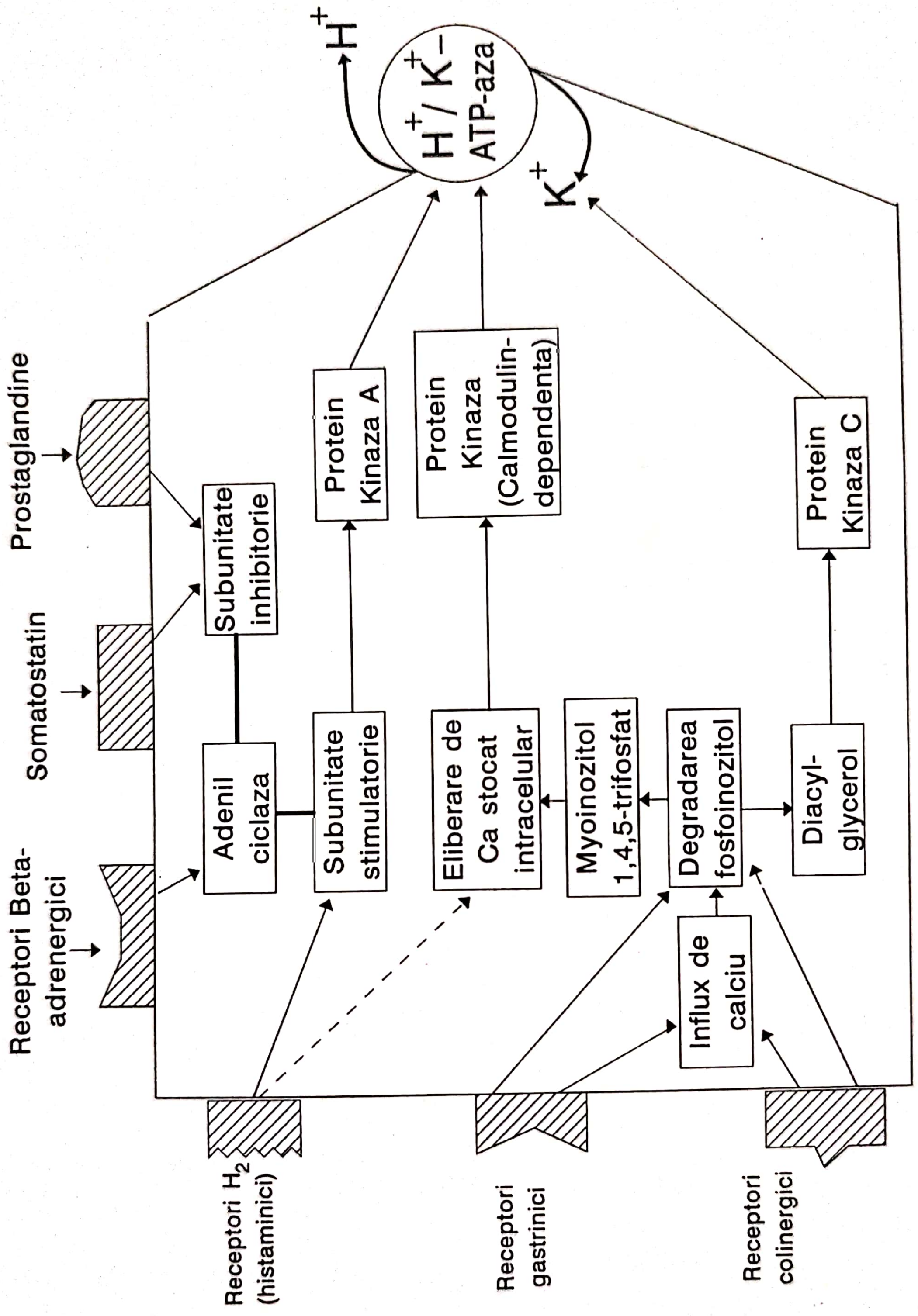


Fig. 9. Structura (schematică) a celulei parietale. H^{+}/K^{+}-ATP-aza este locul de interacţiune a Helicobacter Pylori cu celula parietală (explicaţia în text).

Scanned with OKEN Scanner

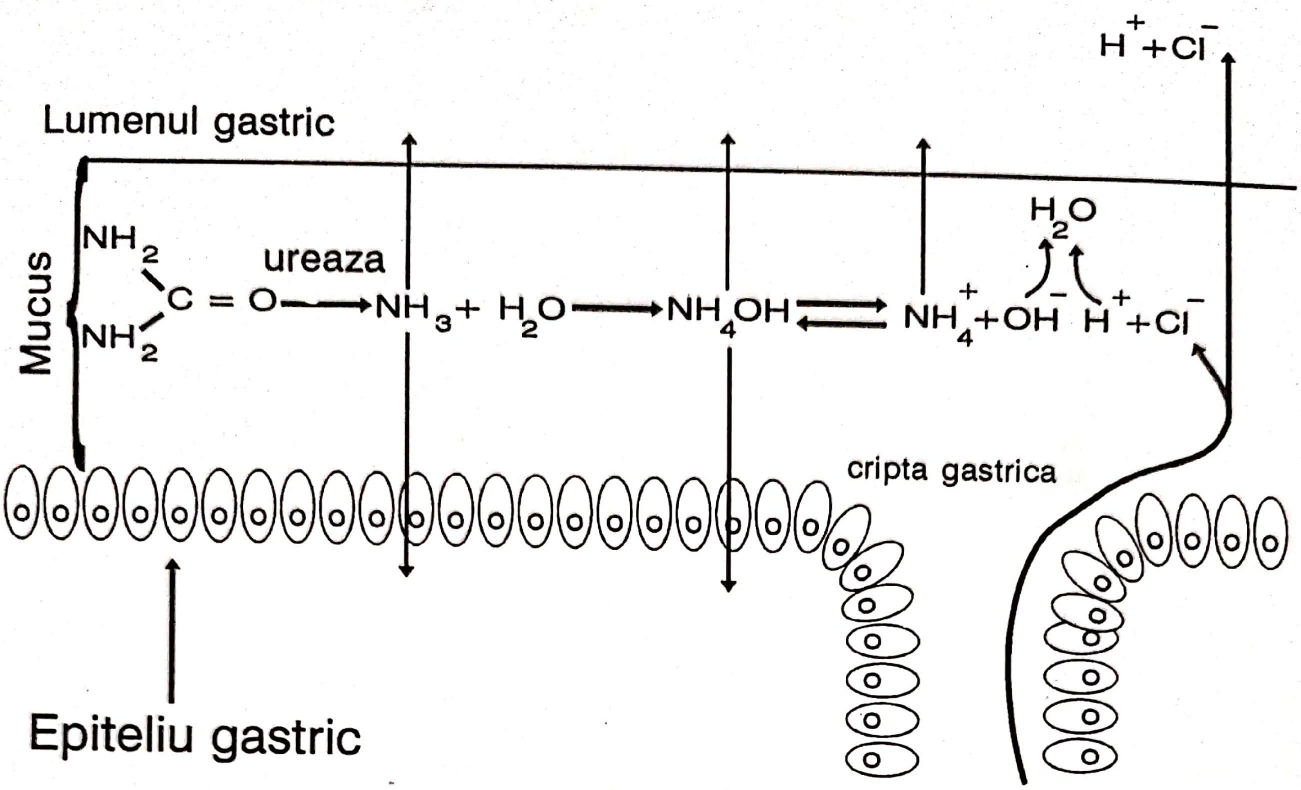


Fig. 10. Mecanismul ipotetic de neutralizare a H^+ la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori.

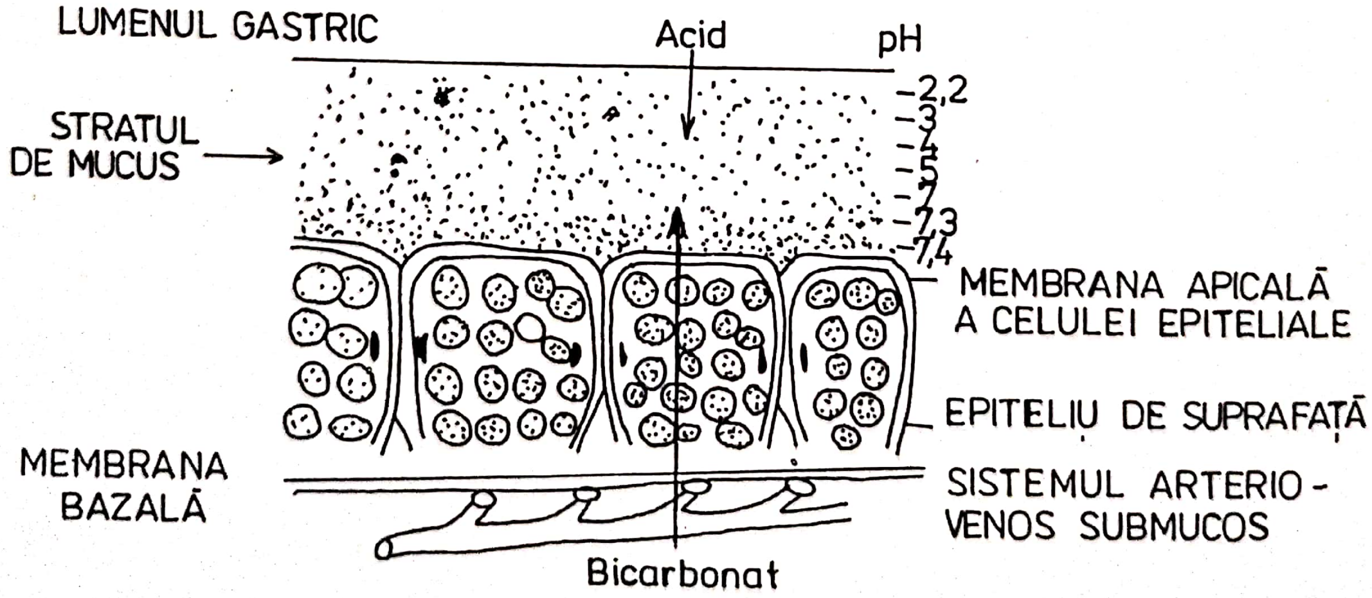


Fig. 11. Structura barierei mucoasei gastrice.

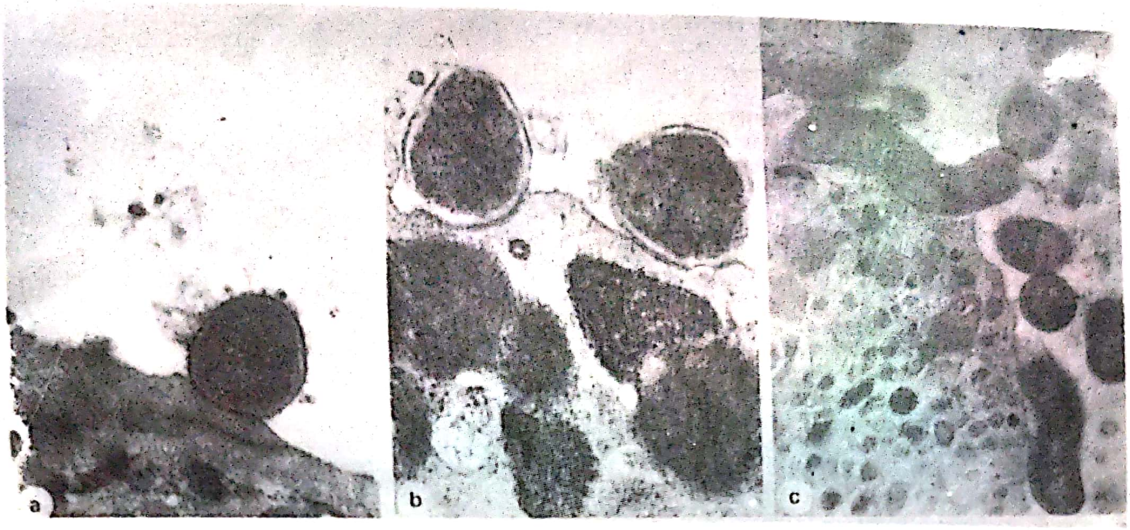


Fig. 12. Aderarea bacteriei Helicobacter Pylori la celula epiteliului gastric: a) prin piedestal; b) prin „adâncitură" în celula epitelială; c) prin ataşarea de celula epitelială fără modificarea conturului.
Imagine electronomicroscopică (cu accepţiunea autorilor) (191).

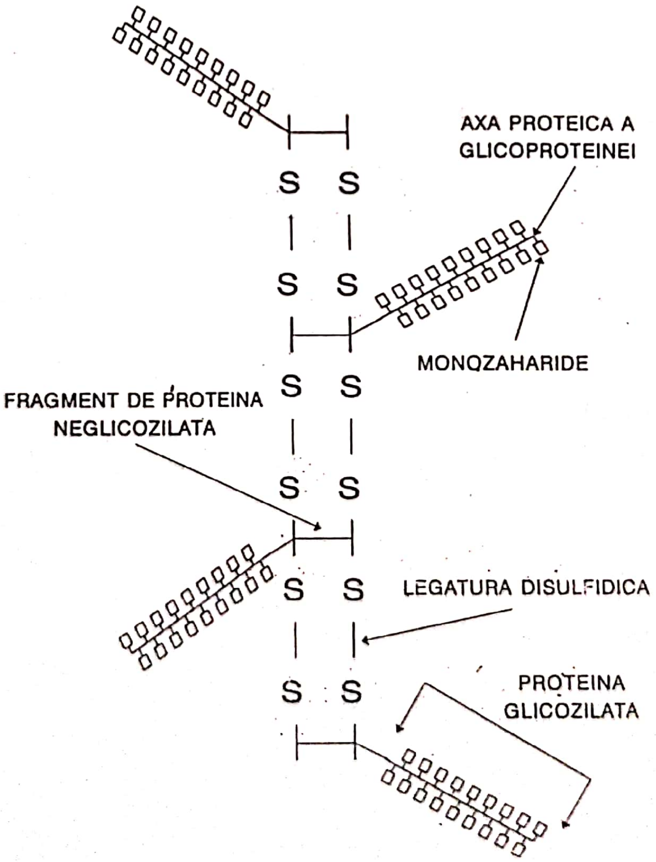


Fig. 13. Structura şi compoziţia glicoproteinelor din mucusul gastric (explicaţia în text).

Scanned with OKEN Scanner

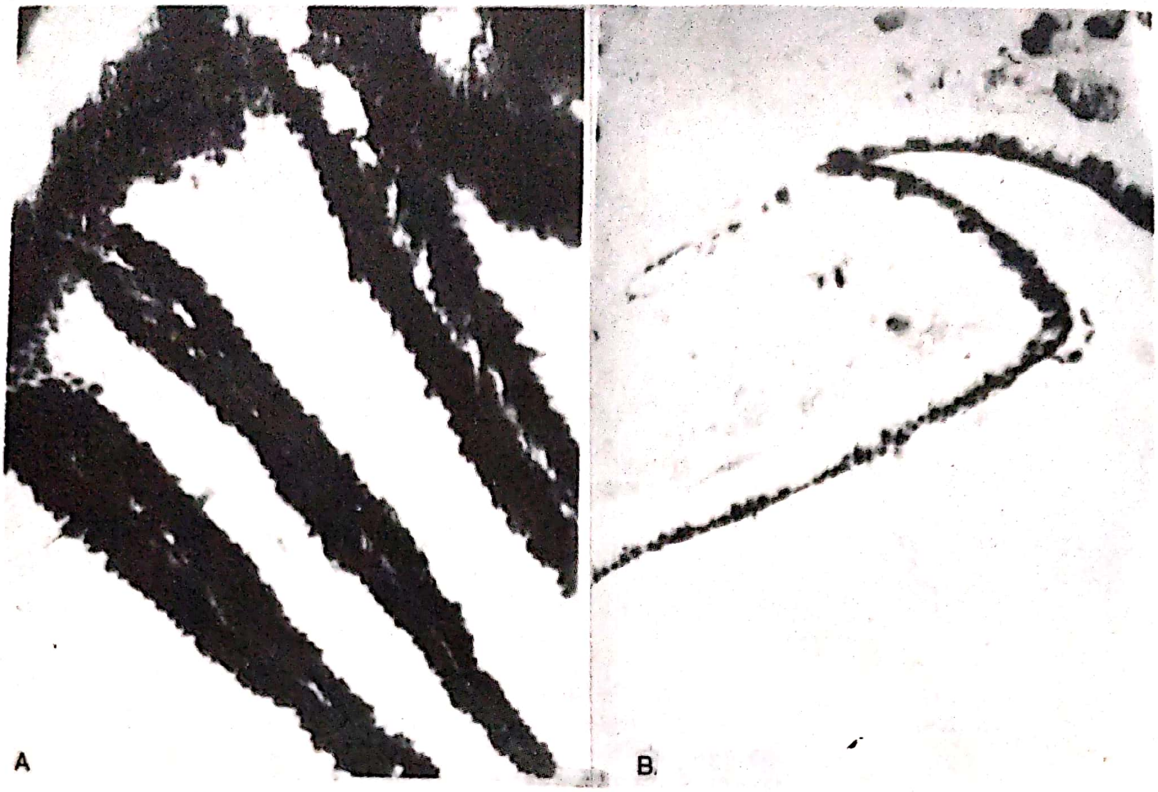


Fig. 14. Grosimea stratului de mucus de pe suprafața epiteliului gastric (biopsie antru). Colorația PAS x150. A) Helicobacter Pylori absentă; B) Helicobacter Pylori prezentă. Intensitatea și grosimea stratului de mucus sunt mult reduse în condițiile infecției cu Helicobacter Pylori.

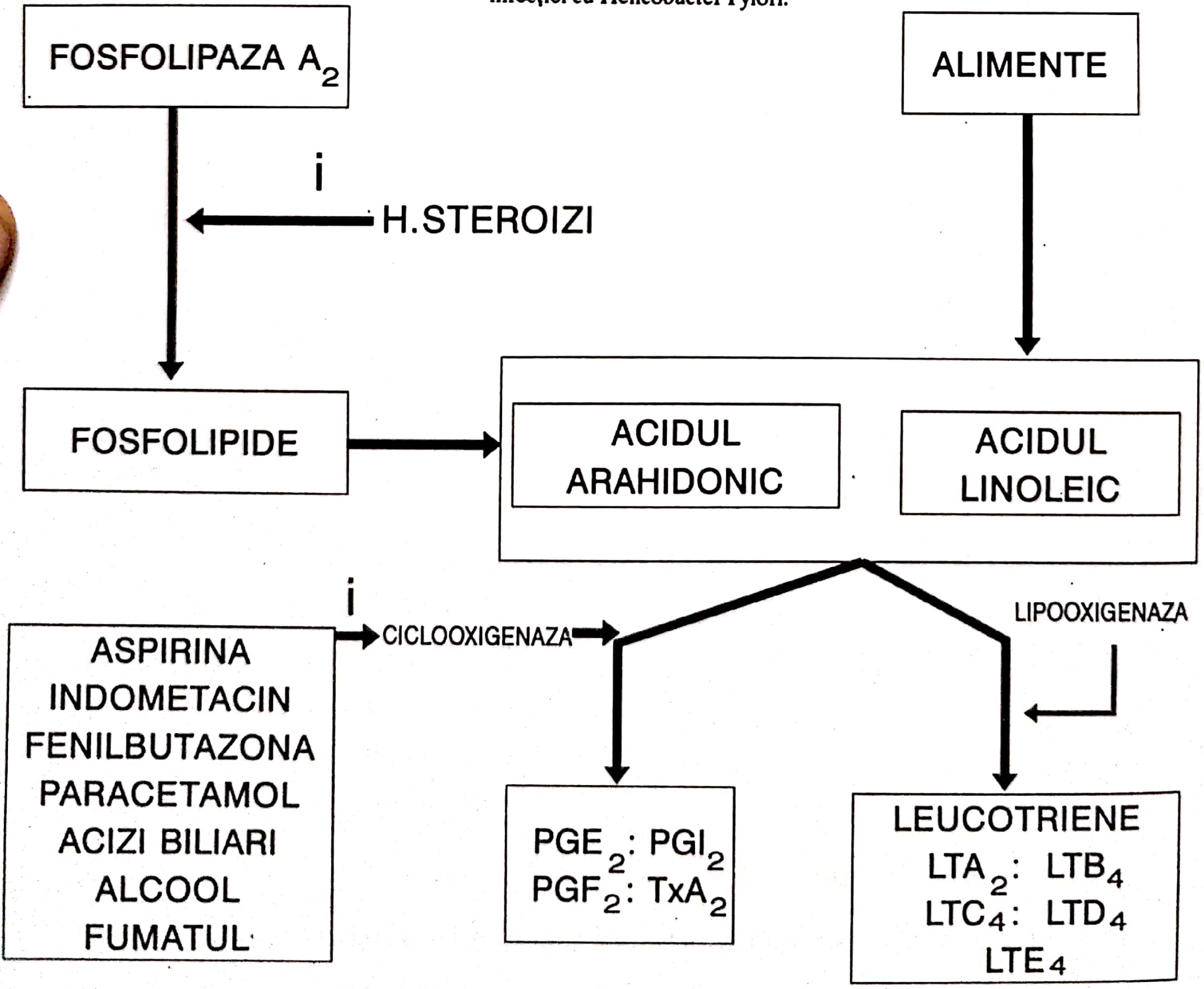


Fig. 15. Biosinteza prostaglandinelor (Johansson cit. 188).

Scanned with OKEN Scanner

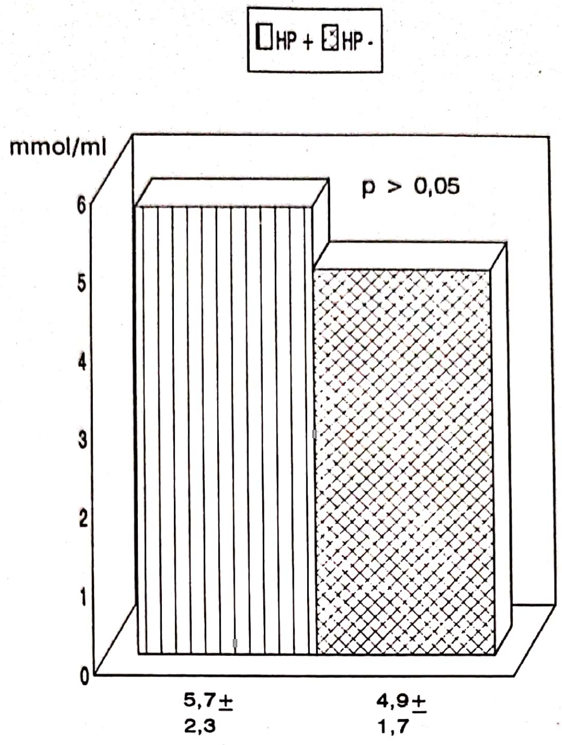


Fig. 16. Concentrația lipoperoxizilor din ser la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori.

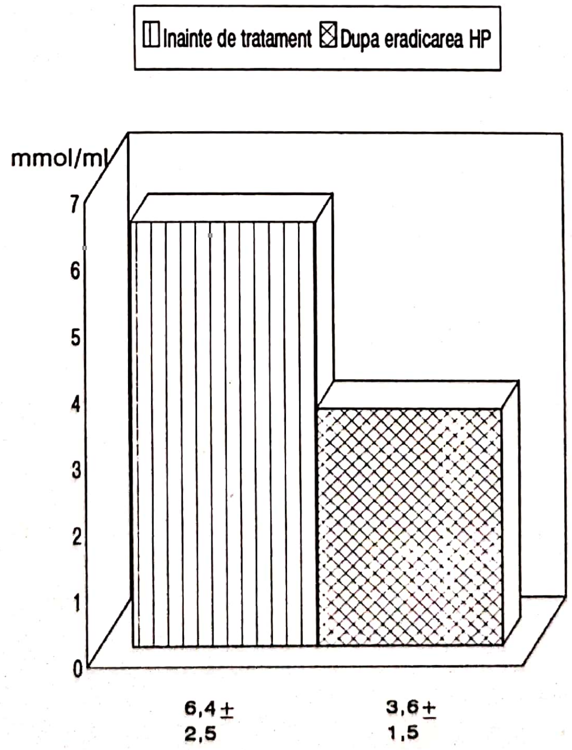


Fig. 17. Concentrația lipoperoxizilor din ser după eradicarea infecției cu Helicobacter Pylori.

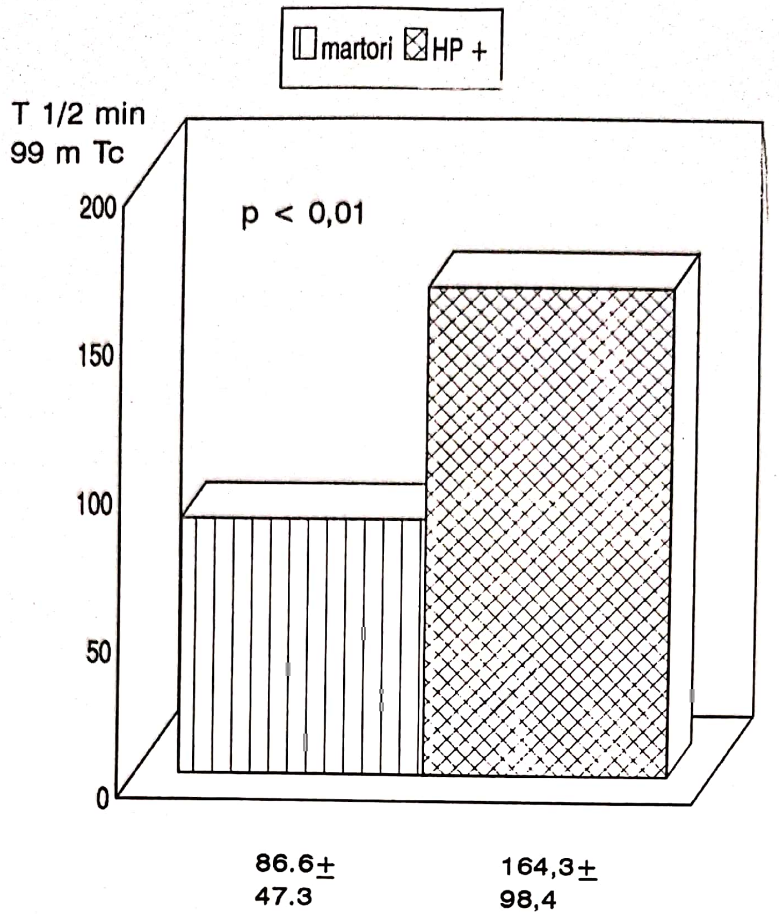


Fig. 18. Evacuarea stomacului pentru solide (determinată scintigrafic) la bolnavii cu dispepsie non-ulceroasă şi infectaţi cu Helicobacter Pylori. T 1/2 este timpul de înjumătăţire a ^{99m}Tc.

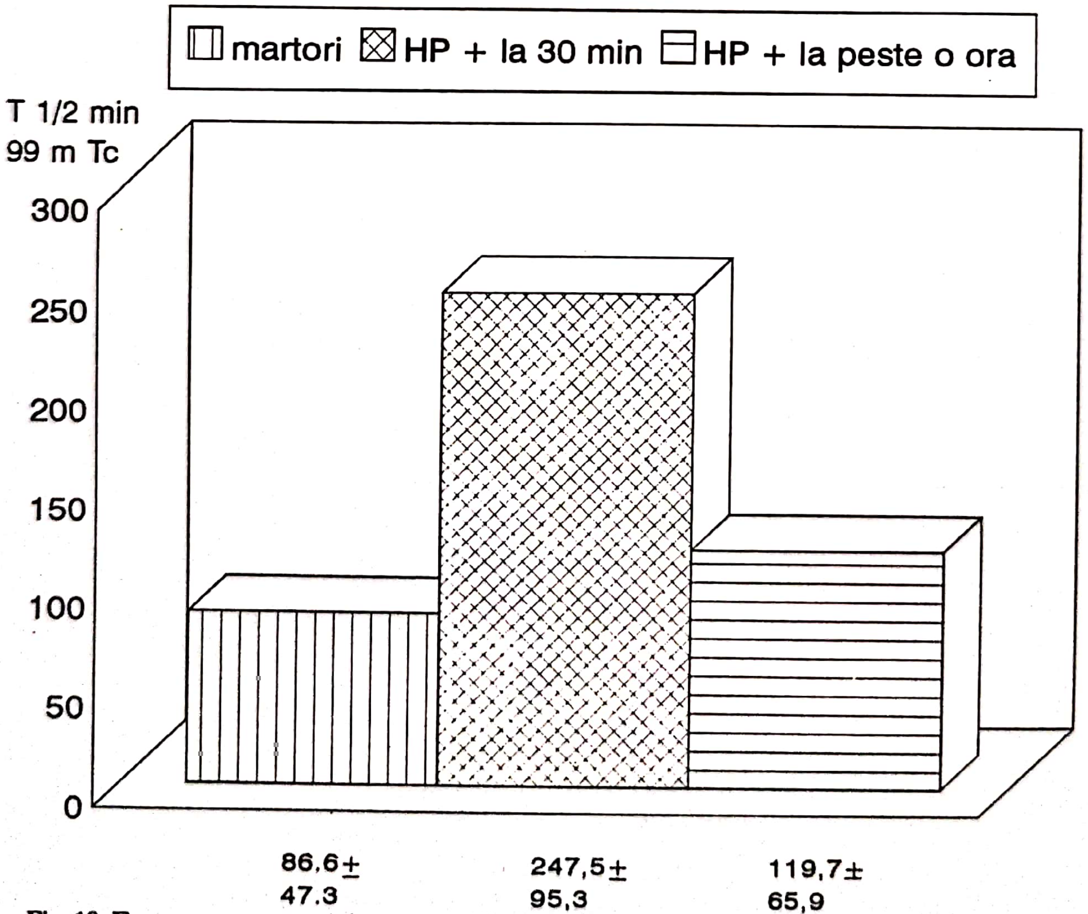


Fig. 19. Evacuarea stomacului pentru solide (determinată scintigrafic) în funcţie de intensitatea infecţiei cu Helicobacter Pylori. T 1/2 reprezintă timpul de înjumătăţire a ^{99m}Tc. (explicaţia în text).

Scanned with OKEN Scanner

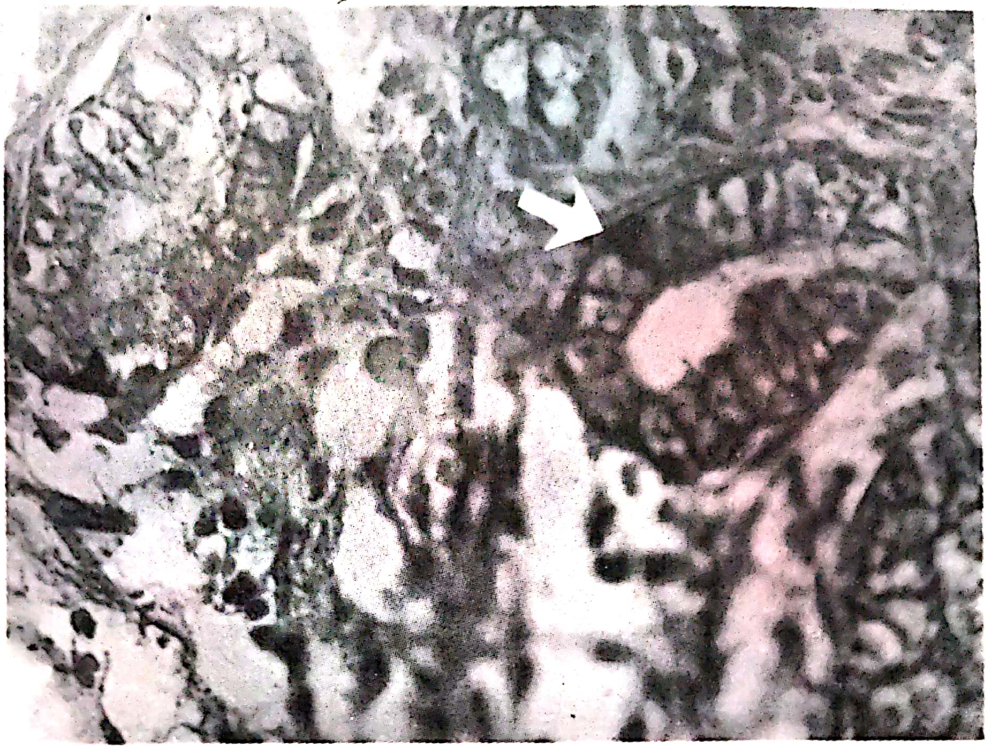


Fig. 20. Celulele ECL din mucoasa gastrică fundică. Colorația Grimelius x300.

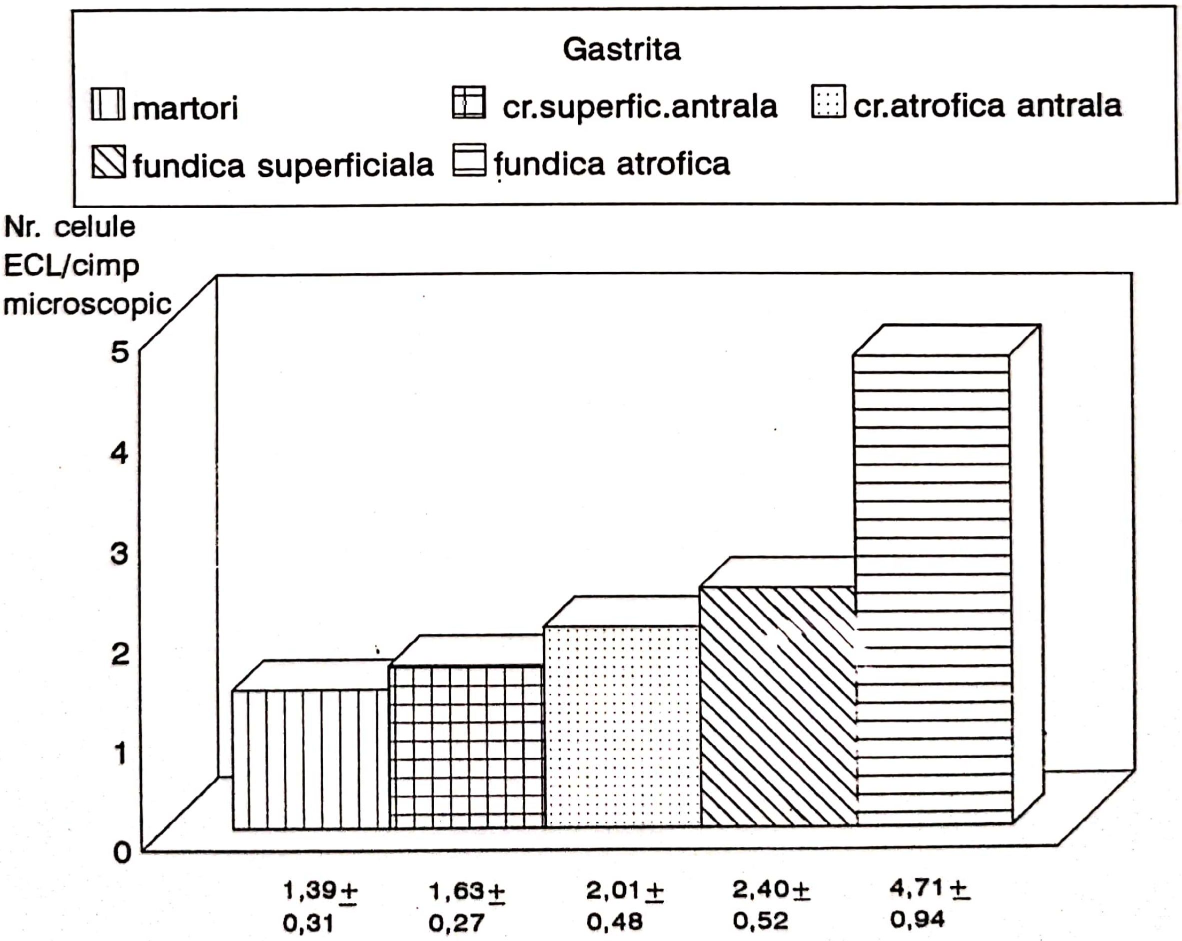


Fig. 21. Celulele ECL din mucoasa gastrică, corelate cu localizarea și gradul de severitate al gastritei.

Scanned with OKEN Scanner

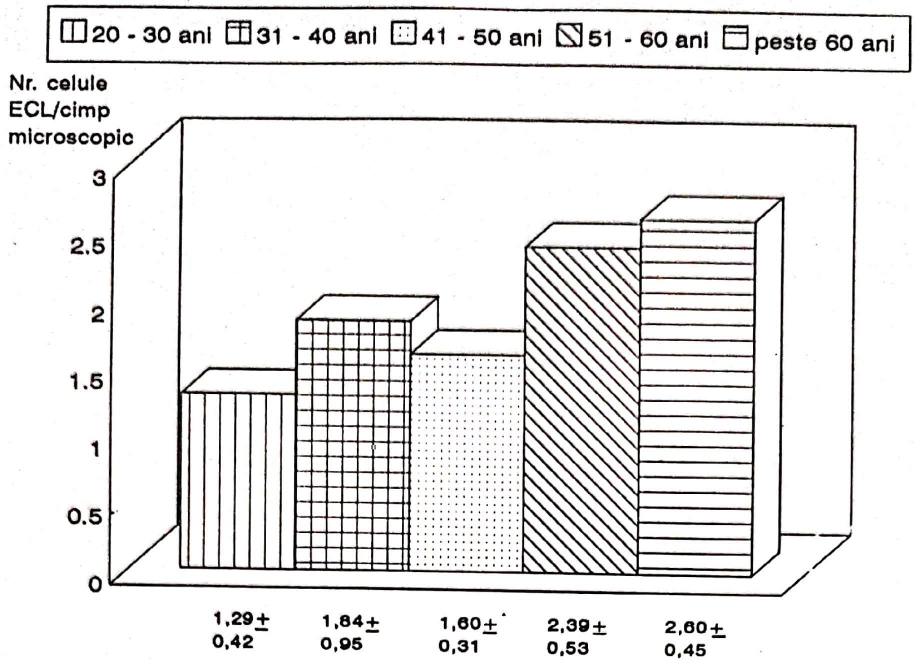


Fig. 22. Variaţia numărului de celule ECL din mucoasa gastrică (fundică) în funcţie de vârstă.

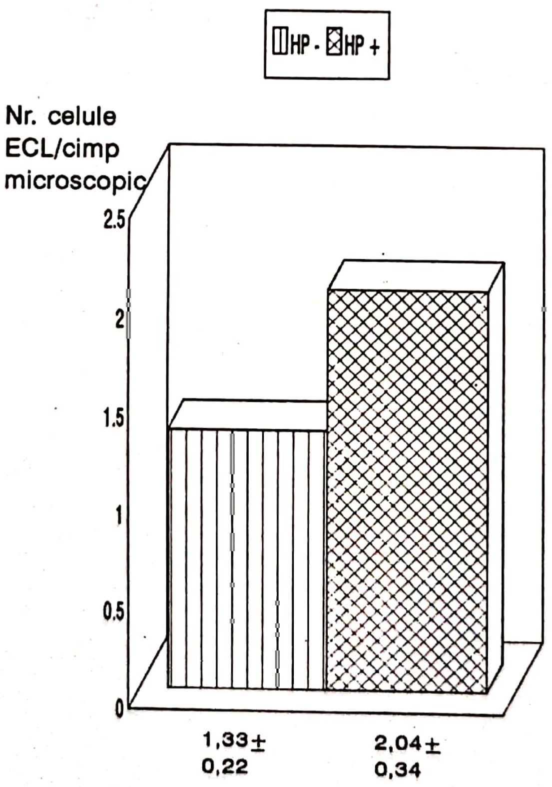


Fig. 23. Numărul de celule ECL din mucoasa gastrică la bolnavii infectaţi cu Helicobacter Pylori.

Scanned with OKEN Scanner

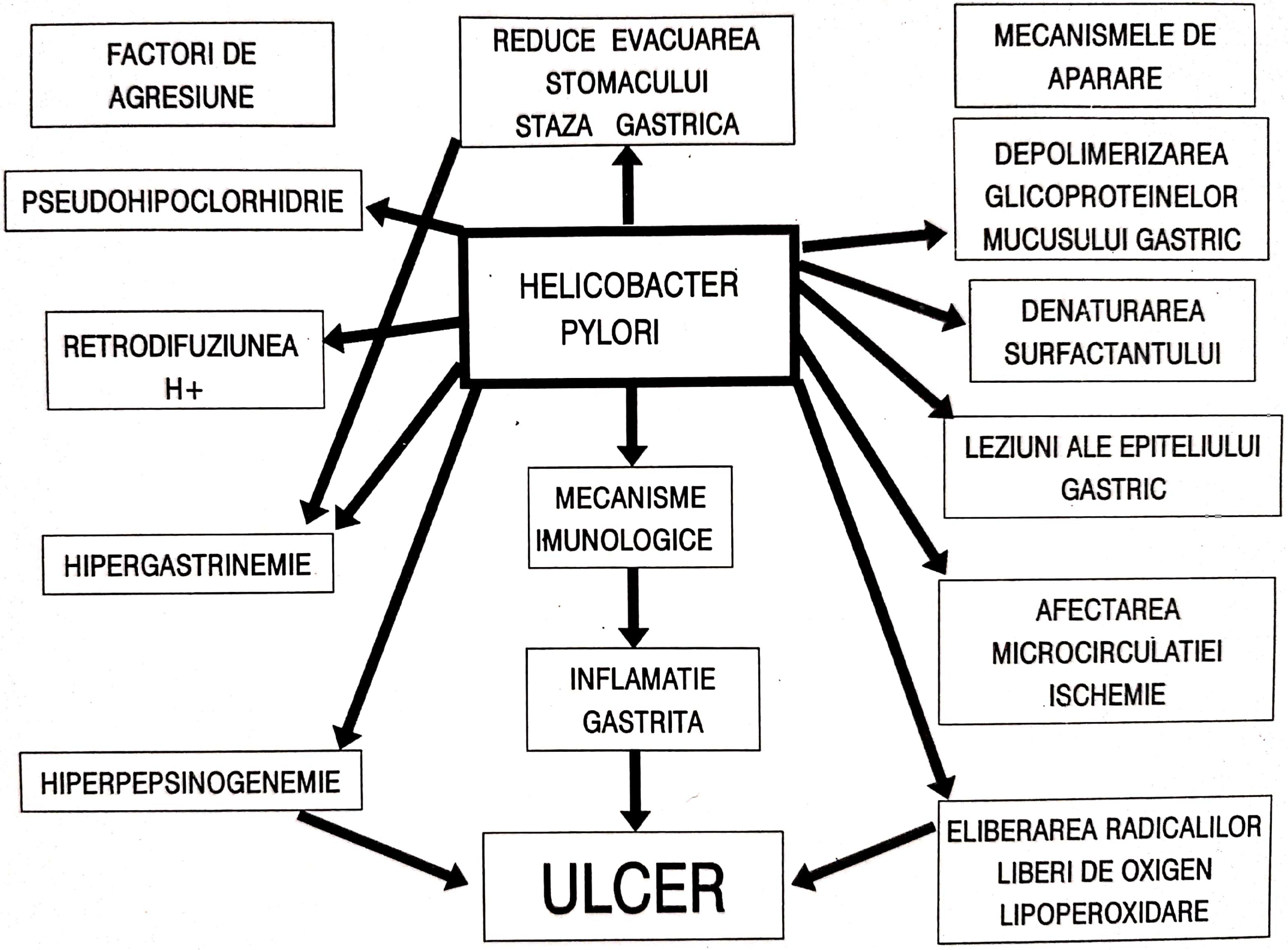


Fig. 24. Mecanismele patogenetice ale Helicobacter Pylori.

Scanned with OKEN Scanner

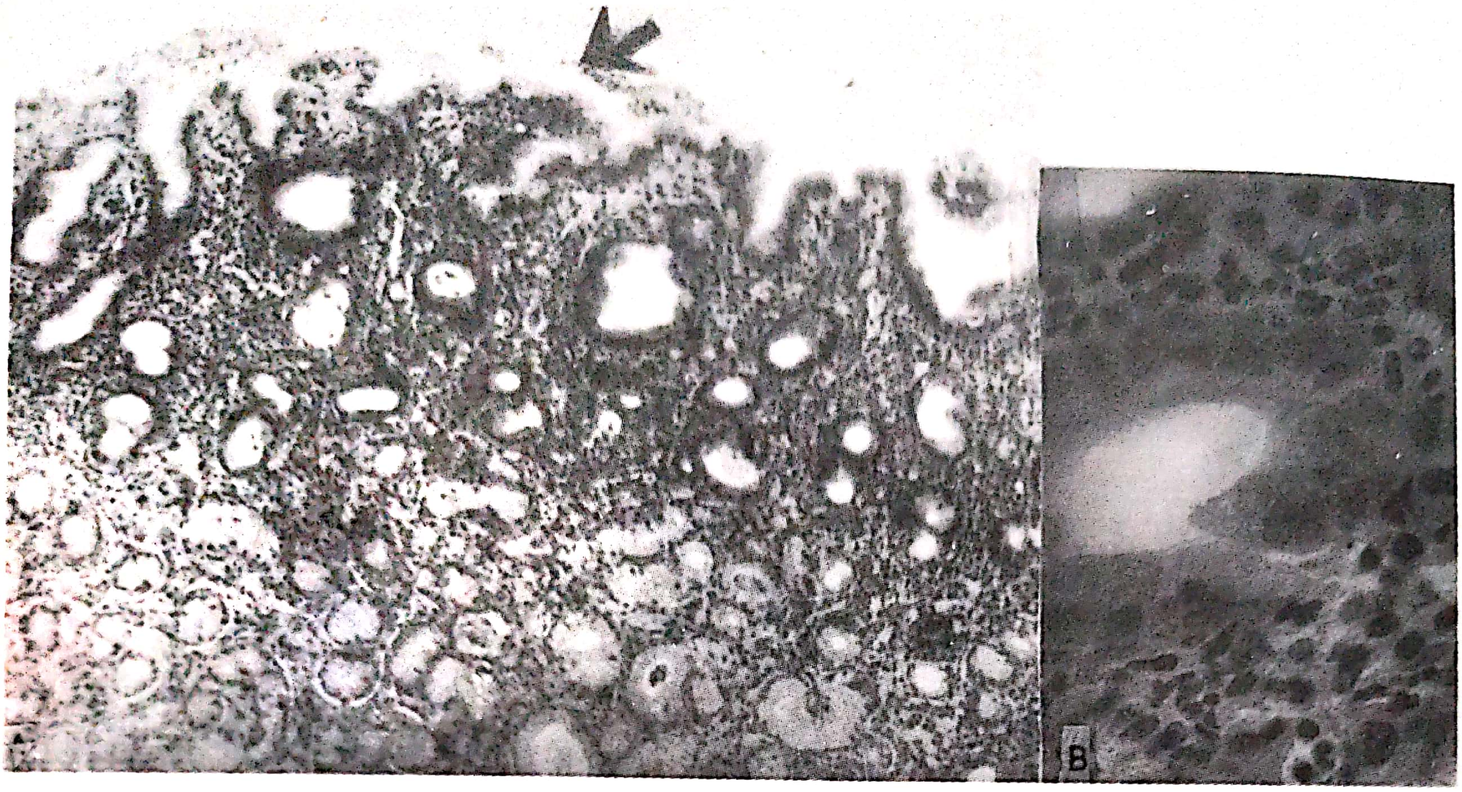


Fig. 25. Gastrita acută (antrală) erozivă. Colorația Hematoxilină-Eozină.
A) se remarcă eroziunile superficiale - x45; B) se constată infiltratul cu polinucleare neutrofile- x300.

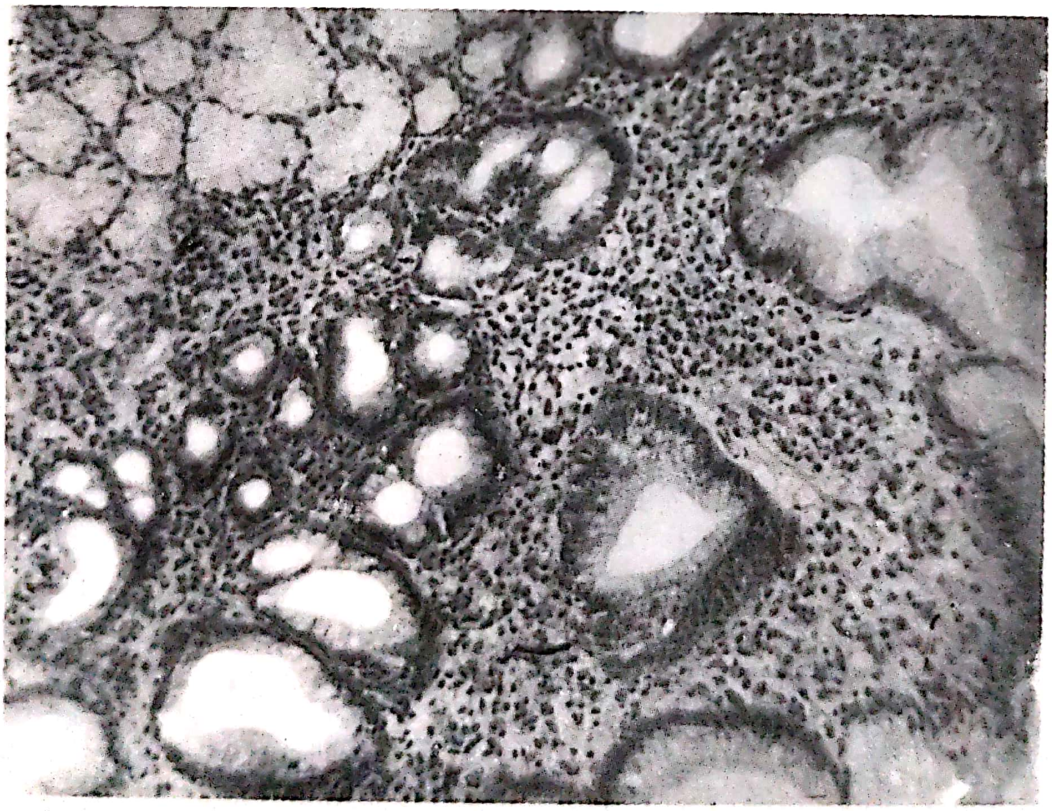


Fig. 26. Gastrita cronică superficială, Colorația Hematoxilină-Eozină x75. (explicația în text).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 27. Gastrita cronică atrofică. Colorația Hematoxilină-Eozină x75. (explicația în text).

Fig. 28. Atrofia gastrică. Colorația Hematoxilină-Eozină x75. (explicația în text).

Scanned with OKEN Scanner

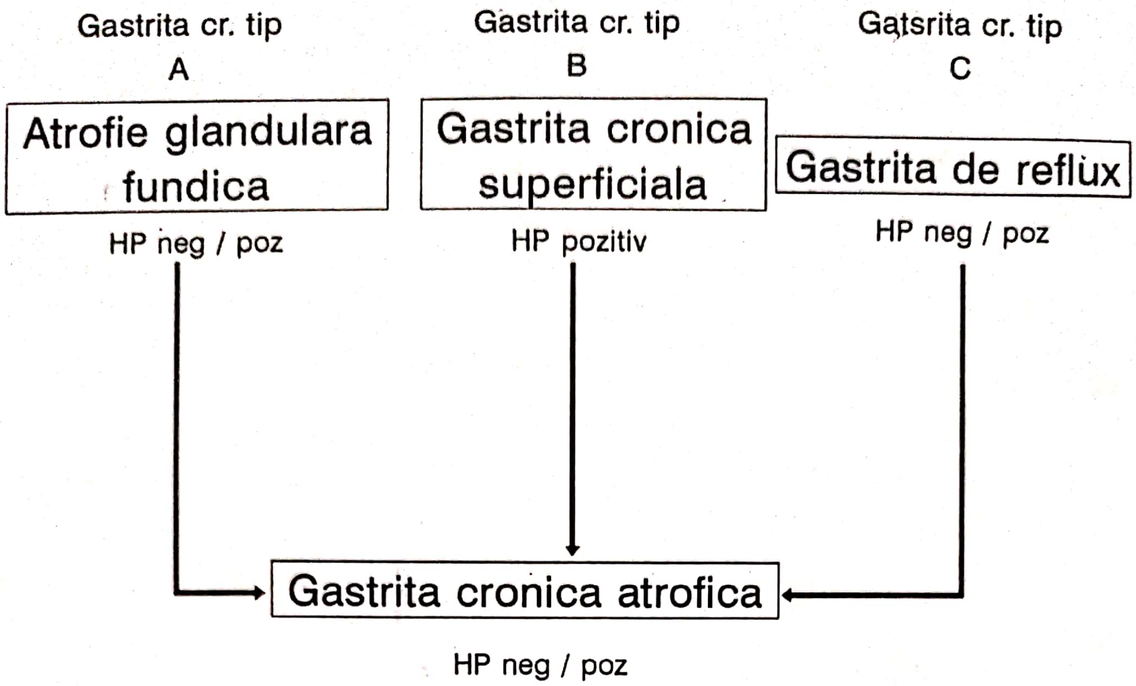


Fig. 29. Interrelaţia dintre gastrita A,B, şi C (249) - (modificată).

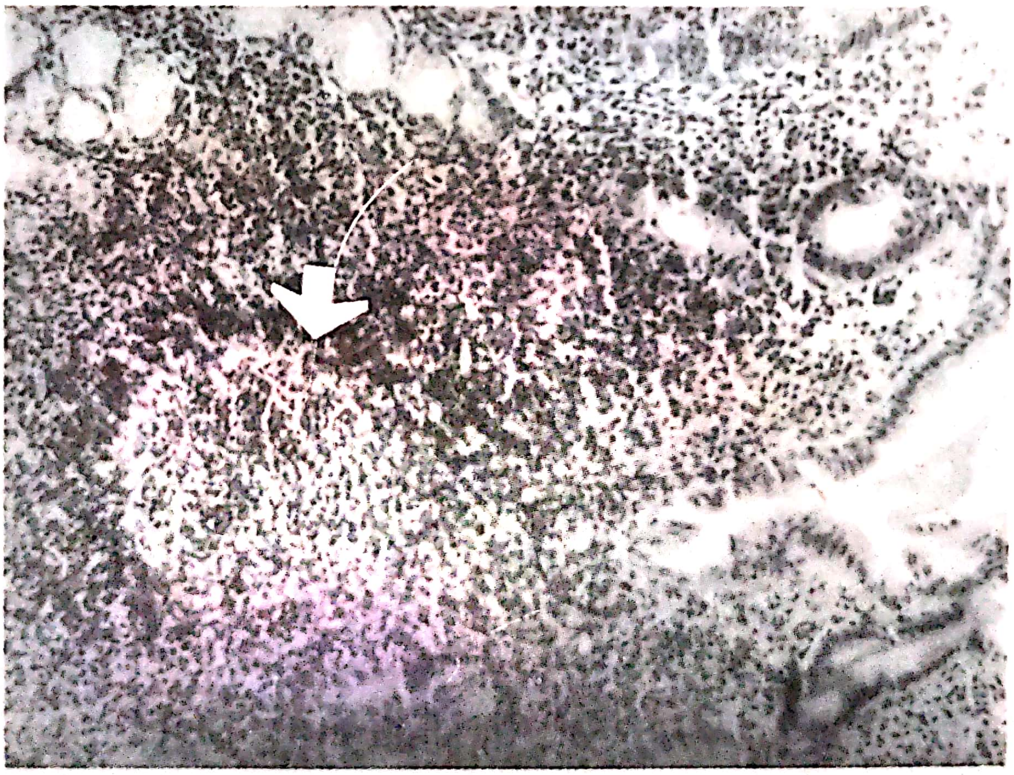


Fig. 30. Gastrita cronică antrală cu foliculi limfoizi. Coloraţia Hematoxilină-Eozină x 75 (explicaţia în text).

Scanned with OKEN Scanner

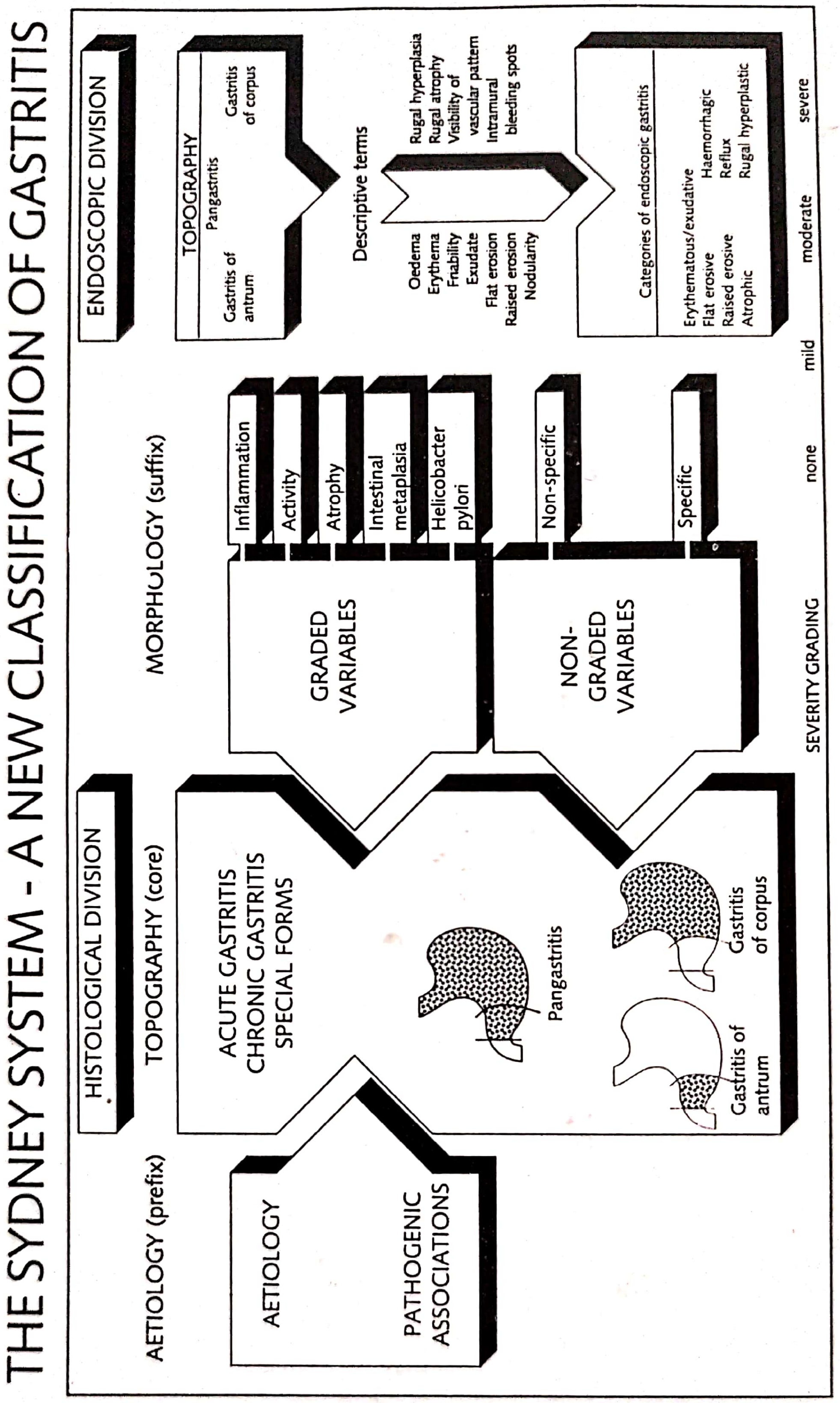


Fig. 31. Sistemul Sydney de clasificare al gastritelor. (Prezentare originală în lb. engleză).

Scanned with OKEN Scanner

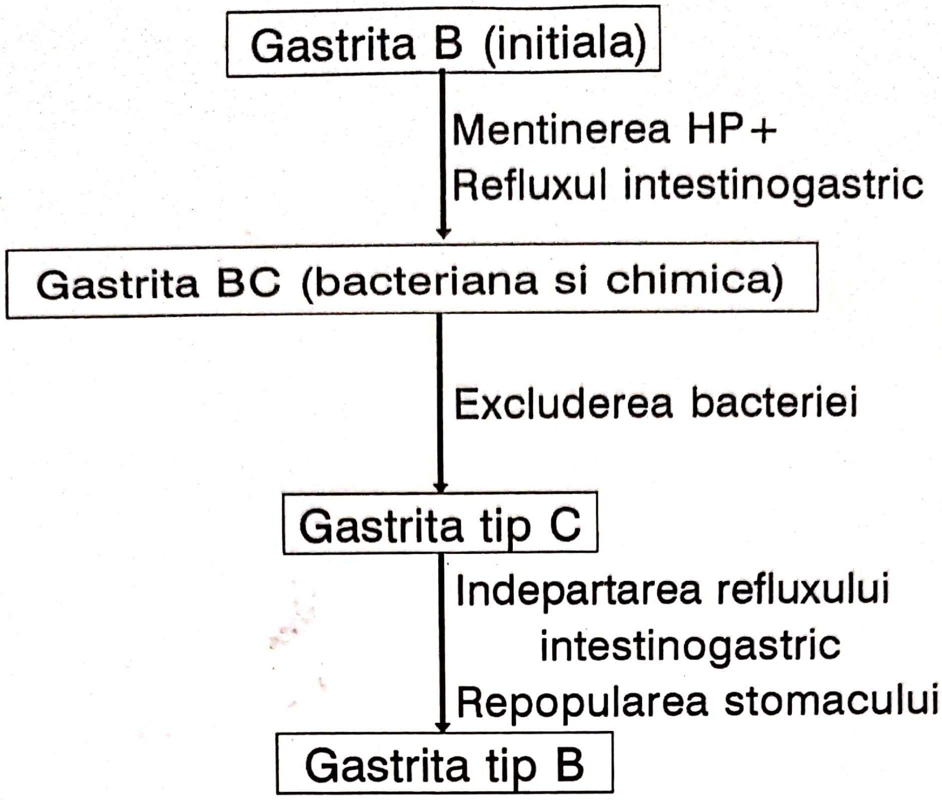


Fig. 32. Interrelaţia dintre gastrita tip B şi gastrita tip C.

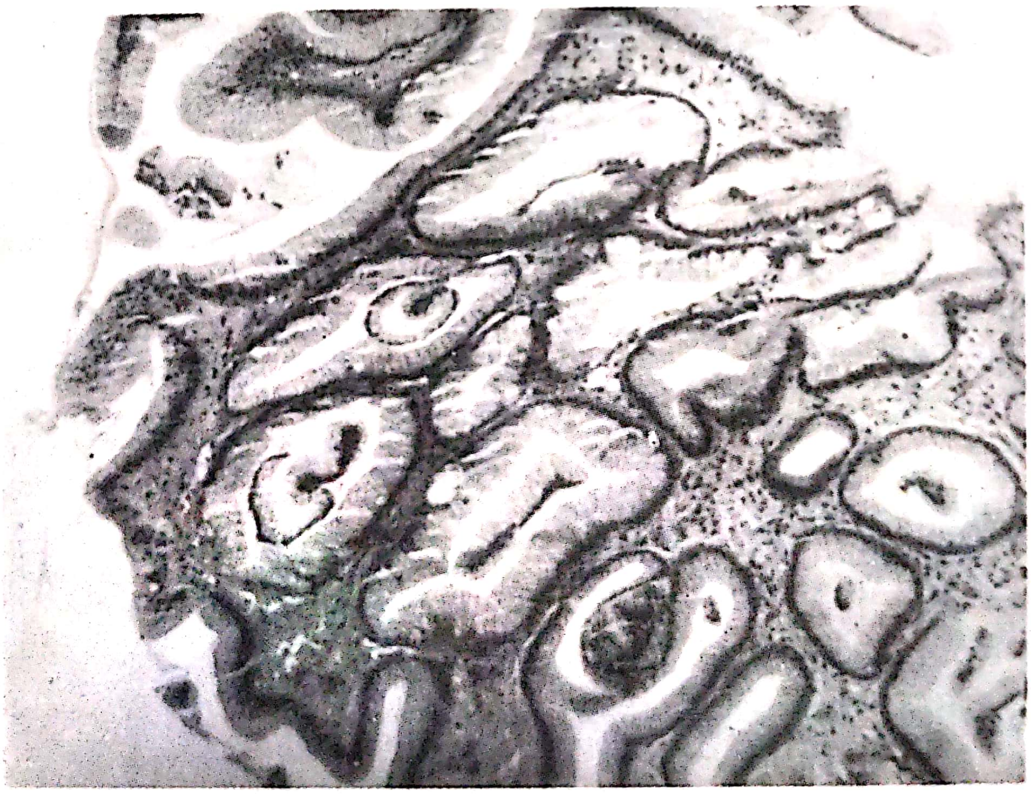


Fig. 33. Gastrita de reflux - hiperplazie foveolară. Coloraţia Hematoxilină-Eozină x 45.

Scanned with OKEN Scanner

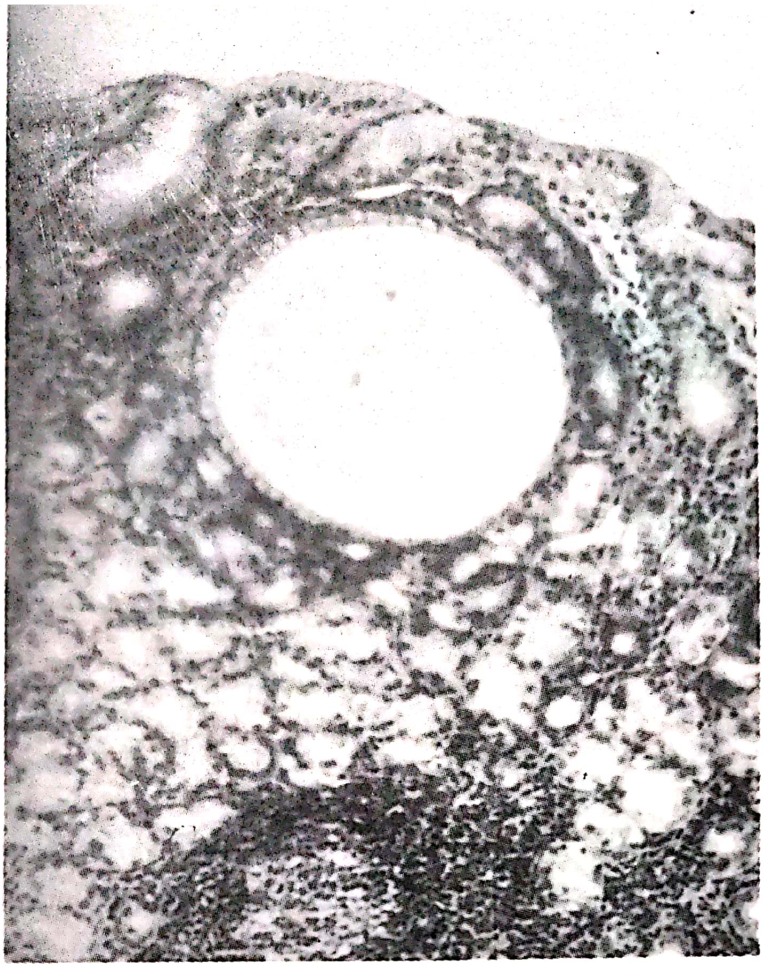


Fig. 34. Gastrita cronică cu dilatație chistică intramucoasă. Colorația Hematoxilină-Eozină x75.

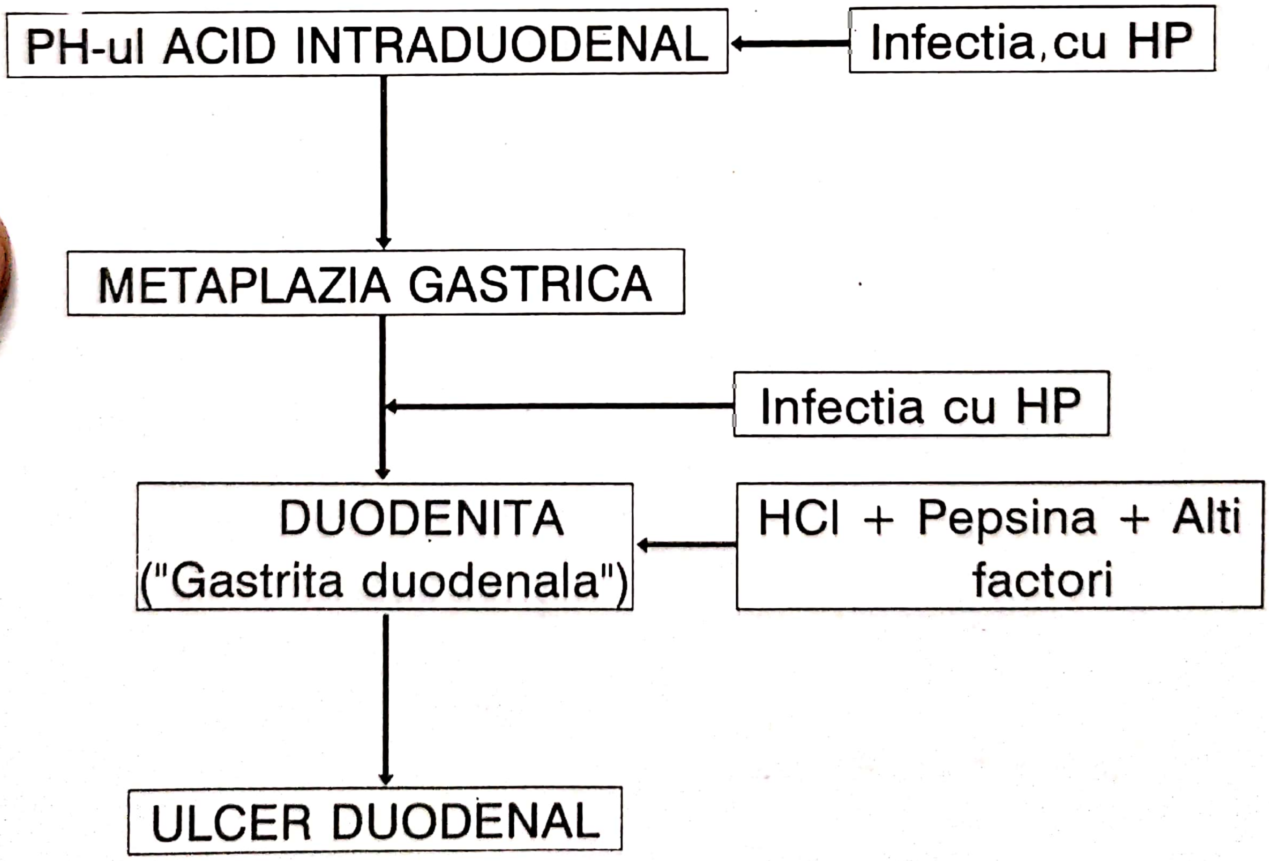


Fig. 35. Mecanismele patogenetice prin care Helicobacter Pylori induce ulcerul duodenal.

Scanned with OKEN Scanner

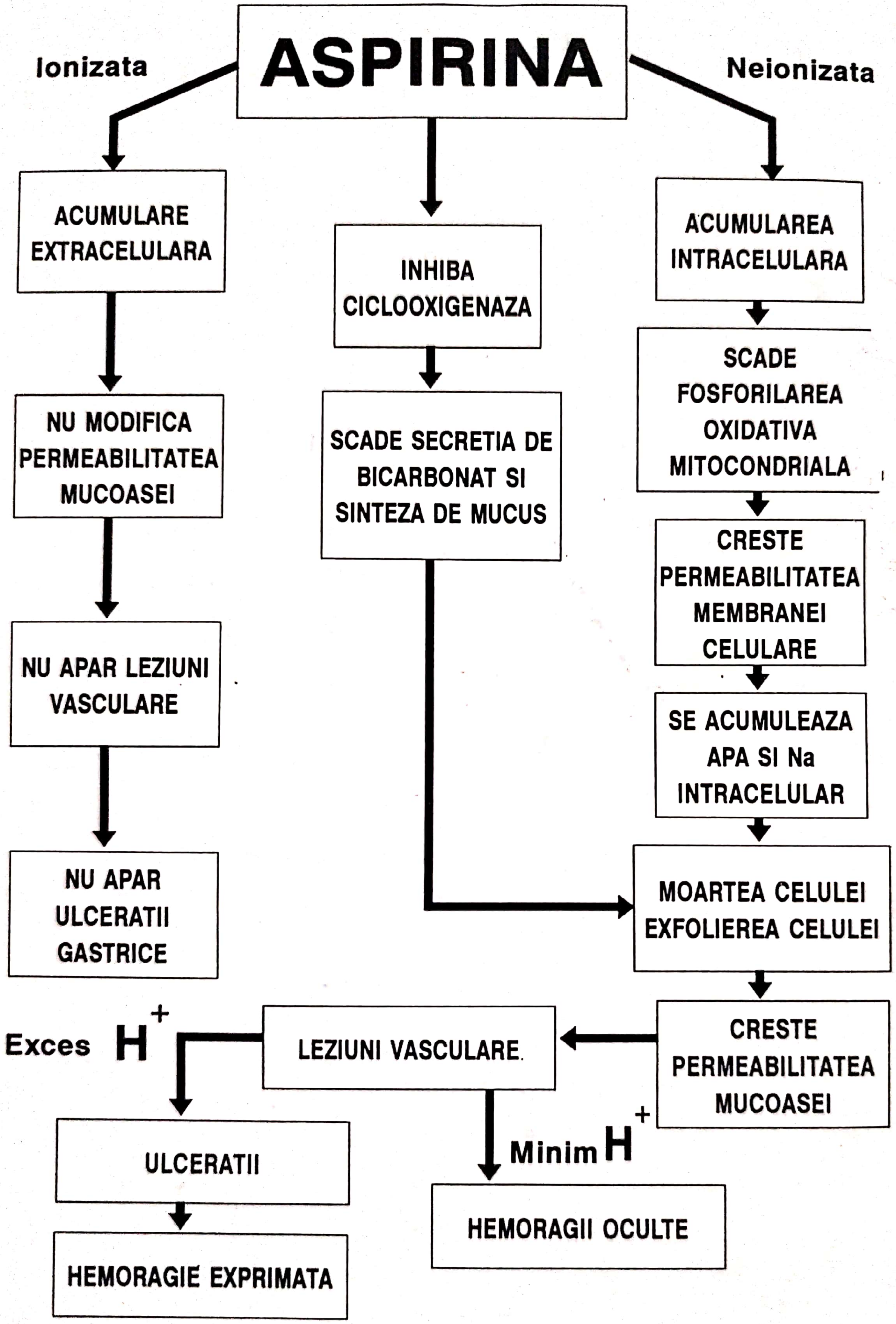


Fig. 36. Patogeneza leziunilor gastrice induse de aspirină (188).

Scanned with OKEN Scanner

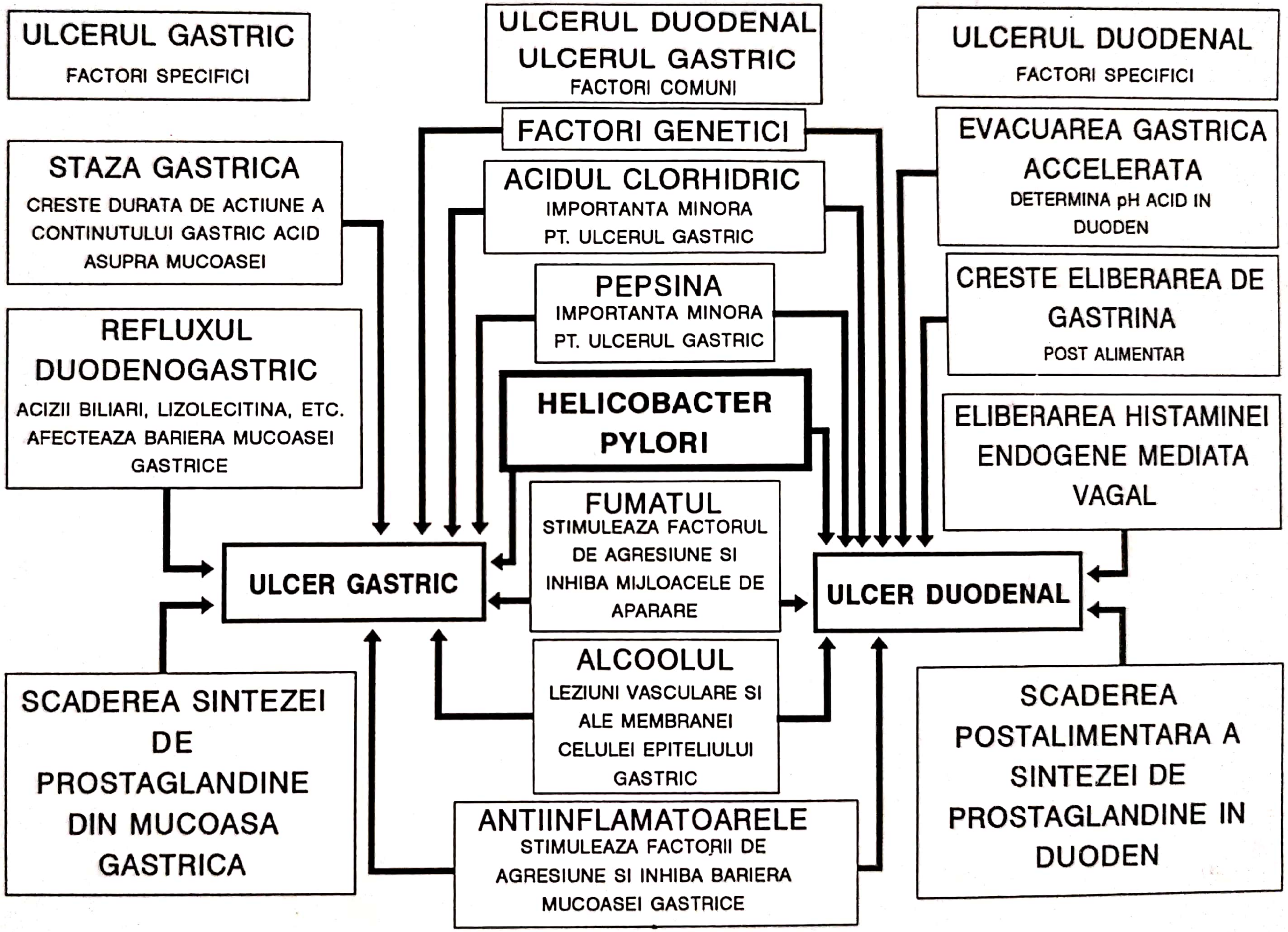


Fig. 37. Patogeneza ulcerului gastric şi duodenal.

Scanned with OKEN Scanner

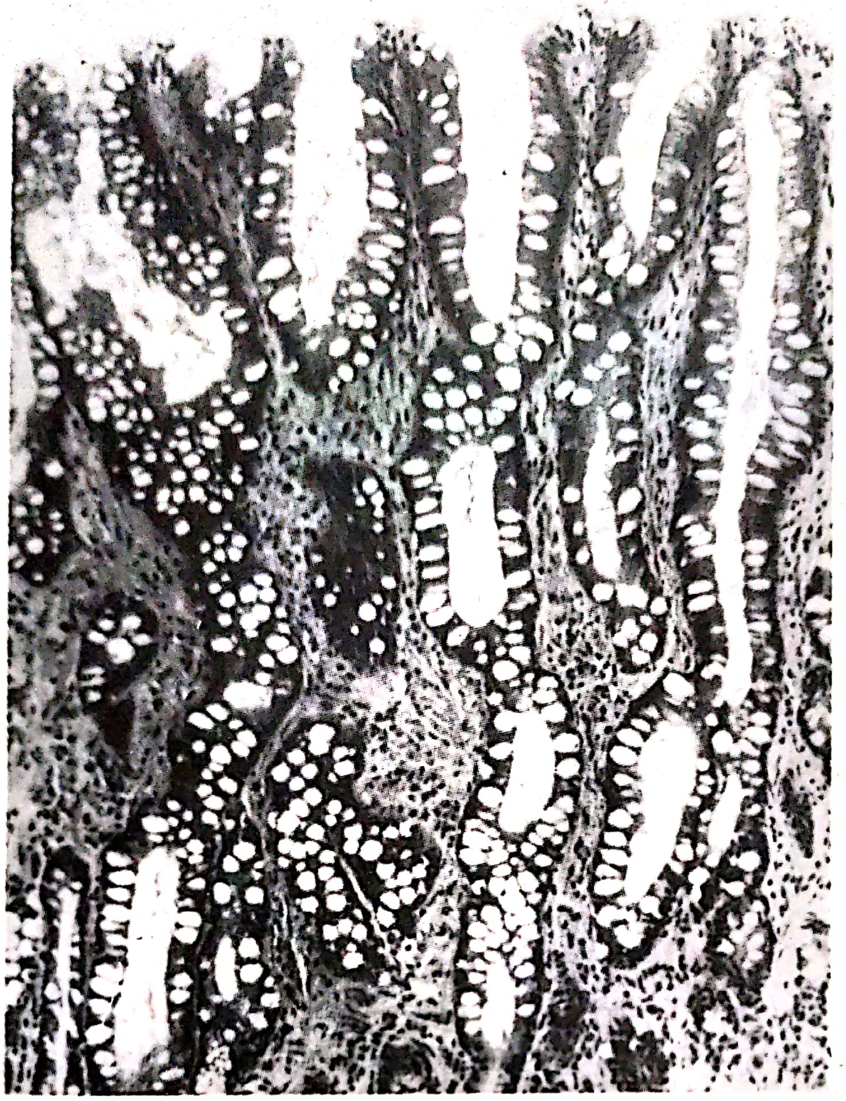


Fig. 38. Metaplazia intestinală (zona antrală). Colorația Hematoxilină-Eozină x75 (explicația în text).

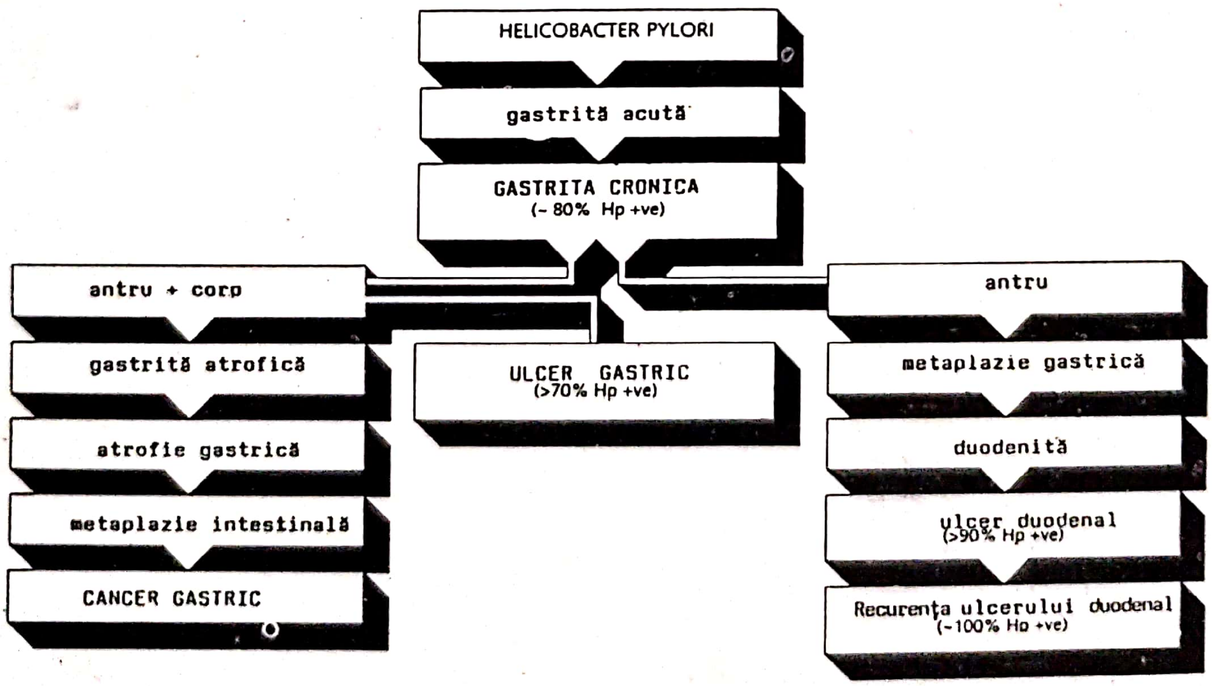


Fig. 39. Infecția cu Helicobacter Pylori - ipoteze patogenetice.

MONOGRAFIA „INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN BOLILE STOMACULUI ŞI DUODENULUI", PRIMA DE ACEST FEL DIN ŢARA NOASTRĂ, OFERĂ INFORMAŢII COMPLETE ŞI LA ZI ACCESIBILE MEDICILOR DE DIFERITE SPECIALITĂŢI ŞI STUDENŢILOR ÎN MEDICINĂ.

AUTORII MONOGRAFIEI AU INIŢIAT CERCETĂRILE – PRIMELE DIN ROMÂNIA – LA UN AN DUPĂ DESCOPERIREA BACTERIEI DE CĂTRE WARREN ŞI MARSHALL (1983), ŞI CARE AU FOST FINALIZATE ÎN LUCRĂRI PUBLICATE ŞI COMUNICATE ÎN ŢARĂ ŞI STRĂINĂTATE. O PARTE DIN REZULTATELE CERCETĂRILOR AU FOST CITATE ÎN LITERATURĂ DE GASTROENTEROLOGI DE MARE PRESTIGIU INTERNAŢIONAL. UNELE CERCETĂRI AU PRIORITATE PE PLAN INTERNAŢIONAL.

PROF. DR. DOC. DUMITRU DUMITRAŞCU

HIPPOCRATE

ISBN 973-95211-3-4

Lei 3250

Scanned with OKEN Scanner